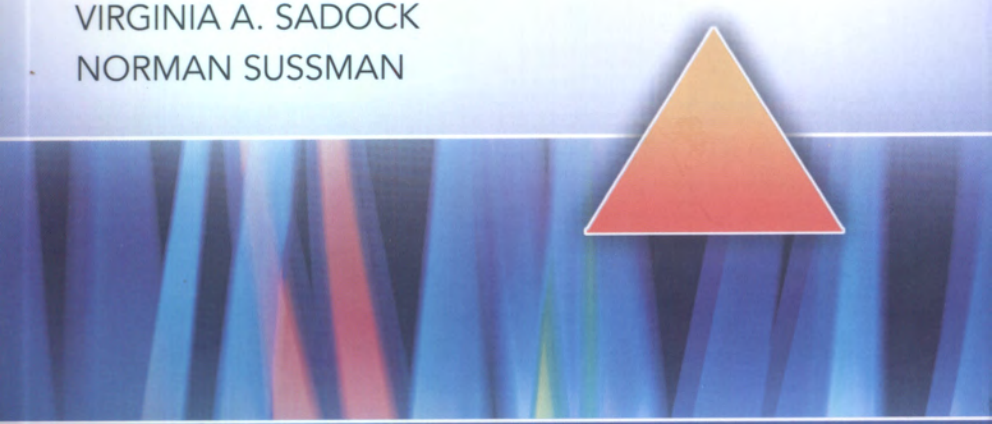
KAPLAN & SADOCK

Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock

5ª Edição

BENJAMIN J. SADOCK
VIRGINIA A. SADOCK
NORMAN SUSSMAN



artmed

Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock

BENJAMIN J. SADOCK
VIRGINIA A. SADOCK
NORMAN SUSSMAN

5ª Edição

O consagrado *Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock* chega a sua quinta edição incluindo os principais fármacos utilizados no tratamento de transtornos mentais. Este guia proporciona acesso rápido a informações sobre medicamentos para pacientes adultos, idosos, gestantes, lactantes e crianças, auxiliando o leitor em seu dia a dia.

DESTAQUE DA EDIÇÃO:

- Encarte colorido com os medicamentos mais utilizados.
- Informações sobre cada substância, incluindo nome e estrutura molecular, preparações e dosagens, farmacocinética e farmacodinâmica, indicações, reações adversas e alégicas, e interações medicamentosas.
- Novo capítulo sobre suplementos nutricionais.

Original English edition published by Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health.

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

PSIQUIATRIA

ISBN 978-85-65852-14-2

artmed

grupo a
Conhecimento que transforma.

www.grupoa.com.br

Manual de

Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock

ABP Associação Brasileira de Psiquiatria

artmed

A Artmed é a editora oficial da ABP

Nota: A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os organizadores/coautores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Nota de Revisão Técnica: Este livro apresenta dosagens disponíveis para comercialização nos Estados Unidos e que nem sempre correspondem às comercializadas no Brasil; assim, é recomendado ao leitor que sempre verifique a bula e o receituário dos produtos disponíveis no mercado nacional.

S126m Sadock, Benjamin J.
Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock / Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock, Norman Sussman ; tradução: Maria Regina Lucena Borges-Osório ; revisão técnica: Carolina Benedetto Gallois. – 5. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2013.
342 p. : il. color. ; 13 x 21 cm.

Contém encarte colorido.
ISBN 978-85-65852-14-2

1. Psiquiatria – Farmacologia. I. Sadock, Virginia A. II. Sussman, Norman. III. Título.

CDU 616.89:615(035)

Catalogação na publicação: Ana Paula M. Magnus – CRB 10/2052

Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock

5ª Edição

BENJAMIN J. SADOCK, M.D.
Menas S. Gregory Professor of Psychiatry and Vice Chairman
Department of Psychiatry, New York University School of Medicine
Attending Psychiatrist, Tisch Hospital
Attending Psychiatrist, Bellevue Hospital Center
Honorary Consultant Psychiatrist, Lenox Hill Hospital
New York, New York

VIRGINIA A. SADOCK, M.D.
Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry
New York University School of Medicine
Attending Psychiatrist, Tisch Hospital
Attending Psychiatrist, Bellevue Hospital Center
New York, New York

NORMAN SUSSMAN, M.D.
Professor of Psychiatry, Department of Psychiatry
Associate Dean of Postgraduate Programs
New York University School of Medicine
New York, New York

Tradução:
Maria Regina Lucena Borges-Osório

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:
Carolina Benedetto Gallois
Psiquiatra pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/
Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas (HMIPV).

2013

Obra originalmente publicada sob o título
Kaplan and Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment, 5th Edition
ISBN 9781609139681

Copyright © 2011 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc. USA

Indicações, reações colaterais e programação de dosagens estão precisas nesta obra mas poderão sofrer mudanças com o tempo. Recomenda-se ao leitor sempre consultar a bula da medicação antes de sua administração. Os autores e editoras não se responsabilizam por erros ou omissões ou quaisquer consequências advindas da aplicação de informação contida nesta obra.

Capa sobre arte original:
VS Digital

Preparação do original:
Lisandra Picon

Leitura final:
Camila W. Heck

Coordenadora editorial:
Cláudia Bittencourt

Gerente editorial:
Letícia Bispo

Editoração eletrônica:
Ledur Serviços Editoriais Ltda.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, disrribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Sobre os Autores

BENJAMIN JAMES SADOCK

Benjamin James Sadock, M.D., é professor de psiquiatria do Departamento de Psiquiatria da Escola de Medicina da New York University (NYU). Formado na Union College, realizou doutorado na New York Medical College e fez estágio no Albany Hospital. Completou a residência no Bellevue Psychiatric Hospital e enrão ingressou no serviço militar como capitão da Força Aérea dos Estados Unidos, servindo como médico-chefe interino de neuropsiquiatria na Base Aérea de Sheppard, Texas. Exerceu funções administrativas e docentes na Southwestern Medical School e no Parkland Hospital, em Dallas, e na New York Medical College, no St. Luke's Hospital, no New York State Psychiatric Institute e no Metropolitan Hospital, em Nova York. Ingressou no corpo docente da NYU School of Medicine em 1980, ocupando diferentes cargos: diretor da disciplina de psiquiatria, codiretor do Programa de Treinamento de Residência em Psiquiatria e diretor do Curso de Pós-graduação em Educação Médica. Atualmente é codiretor dos Serviços de Saúde Mental do Estudante, consultor psiquiátrico do Comitê de Admissões e codiretor de Educação Continuada em Psiquiatria na NYU School of Medicine. É integrante das equipes do Bellevue Hospital e do Tisch Hospital e consultor em psiquiatria no Lenox Hill Hospital. É diplomado do American Board of Psychiatry and Neurology, em que atuou como examinador associado por mais de uma década. É membro da American Psychiatric Association, membro do American College of Physicians e da New York Academy of Medicine, bem como da Alfa Omega Alfa Honor Society. Também participa de inúmeras organizações psiquiátricas, sendo presidente e fundador da NYU-Bellevue Psychiatric Society. Foi membro do Comitê Nacional em Educação Continuada em Psiquiatria da American Psychiatric Association, atuou no Comitê Especial sobre Clínicas de Terapia Sexual da American Medical Association, foi delegado da Conferência sobre Recertificação do American Board of Medical Specialists e representante da Força-tarefa da American Psychiatric Association no National Board of Medical Examiners e no American Board of Psychiatry and Neurology. Em 1985, ganhou o Prêmio de Realização Acadêmica da New York Medical College e, em 2000, recebeu o título de mestre na NYU School of Medicine. É autor ou editor em mais de cem publicações (incluindo 50 livros), consultor em periódicos de psiquiatria e conferencista de uma variedade de temas em psiquiatria geral.

VIRGINIA ALCOTT SADOCK

Virginia Alcott Sadock, M.D., é membro do corpo docente da NYU School of Medicine desde 1980, onde atualmente é professora de psiquiatria e psiquiatra assistente no Tisch Hospital e no Bellevue Hospital. É diretora do Programa sobre Sexualidade Humana e Terapia Sexual do NYU Langone Medical Center, um dos maiores programas de tratamento e treinamento do gênero nos Estados Unidos. É autora de mais de 50 artigos e capítulos sobre comportamento sexual e foi editora do livro *The Sexual Experience*, um dos primeiros compêndios sobre sexualidade humana, publicado pela Williams & Wilkins. Trabalha como consultora para diversas publicações médicas, incluindo *American Journal of Psychiatry* e *Journal of the American Medical Association*. Tem um interesse antigo pelo papel das mulheres na medicina e na psiquiatria, tendo sido fundadora do Comitê de Mulheres na Psiquiatria da Seção Distrital da Cidade de Nova York da American Psychiatric Association. Ligada à área acadêmica, atuou também como examinadora assistente e associada para o American Board of Psychiatry and Neurology por mais de 20 anos, tendo sido membro do Comitê de Avaliação em Psiquiatria para o American Board of Psyhiatry e do Programa de Conhecimento e Autoavaliação Psiquiátrica (PKSAP) da American Psychiatric Association. Atuou como dirigente do Comitê de Relações Públicas da Seção Distrital da Cidade de Nova York da American Psychiatric Association; faz parte do conselho regional da American Association of Sex Education Counselors and Therapists, é membro fundador da Society of Sex Therapy and Research e presidente da Associação de Ex-alunos de Terapia Sexual da NYU. Também participou da série *Mulheres na Medicina,* da Rede de Televisão Médica Nacional, e do documentário para a televisão PBS, que foi agraciado com o Prêmio Emmy, *Mulheres e Depressão*; atualmente apresenta o programa radiofônico *Saúde e Bem-estar Sexual* (Sirius-XM) no NYU Langone Medical Center. É conferencista, tanto nos Estados Unidos como no exterior, sobre disfunção sexual, problemas de relacionamento e transtornos depressivos e de ansiedade. A doutora Virgina Sadock é membro American Psychiatric Association e da New York Academy of Medicine, e diplomada pelo American Board of Psychiatry and Neurology. Formou-se na Bennington College, concluiu o doutorado na New York Medical College e fez seu treinamento em psiquiatria no Metropolitan Hospital. Vive em Manhattan, com seu marido, doutor Benjamin Sadock, onde mantém um consultório psiquiátrico que inclui psicoterapia individual, terapia de casal e conjugal, terapia sexual, consultoria psiquiátrica e farmacoterapia.

NORMAN SUSSMAN

Norman Sussman, M.D., é professor de psiquiatria na NYU School of Medicine. Diplomou-se na Queens College, em Nova York, e concluiu seu mestrado na NYU Graduate School of Public Administration, onde se especializou em Administração de Assistência à Saúde. Recebeu o diploma de médico da New York Medical College e completou a residência em psiquiatria no Metropolitan Hospital e no Westchester County Medical Center. Ingressou na NYU School of Medicine em 1980; participou como diretor de Psiquiatria de Hospitalizados no Tisch Hospital – o hospital universitário do NYU Medical Center – e como diretor da residência em psiquiatria. Mais recentemente, atuou como diretor interino do Departamento de Psiquiatria do NYU Langone Medical Center. Atualmente é reitor associado para os Programas de Pós-graduação na NYU School of Medicine. Desenvolveu um dos primeiros cursos universitários de revisão de psiquiatria geral e psicofarmacologia e dedica-se à educação continuada tanto de médicos psiquiatras quanto de não psiquiatras no campo em constante modificação da psicofarmacologia. Participou da Força-tarefa da American Psychiatric Association para o desenvolvimento do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, terceira edição (DSM-III), e auxiliou no desenvolvimento dos critérios para Transtornos Factícios e Somatoformes. É membro da American Psychiatric Association e recebeu, dessa organização, o certificado de reconhecimento por excelência na educação de estudantes de Medicina. Participou de mais de 30 ensaios clínicos sobre o tratamento de transtornos de ansiedade e do humor. Além disso, escreve e faz conferências sobre psicofarmacologia nos Estados Unidos e no exterior. O doutor Sussman é editor colaborador e editor da seção de psicofarmacologia em várias edições do *Compêndio de psiquiatria,* de *Kaplan & Sadock*, é editor do *Journal of Primary Psychiatry* e tem mais de 75 publicações com seu nome.

Dedicado a todos que trabalham e cuidam de doentes mentais.

Agradecimentos

Queremos agradecer especialmente a nossas duas assistentes editoriais, Nitza Jones-Sepulveda e Sara Cain, que trabalharam neste e em outros de nossos livros. Sara Cain foi especialmente prestimosa na preparação desta edição. Juntas, elas realizaram sua complexa tarefa com dedicação, habilidade e entusiasmo. Desejamos agradecer também à doutora Victoria Gregg e ao doutor James Sadock, ambos médicos de pronto-socorro, por seu auxílio. Finalmente, agradecemos ao doutor Charles Marmar, professor de psiquiatria e presidente de departamento no Langone Medical Center da New York University, por seu estímulo e liderança.

Benjamin J. Sadock, M.D.
Virginia A. Sadock, M.D.
Norman Sussman, M.D.

Prefácio

Esta é a quinta edição do *Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock*, que compreende o tratamento medicamentoso utilizado na prática diária da psiquiatria. Como em toda nova edição, cada seção foi atualizada e revisada. Novas seções foram incluídas, assim como todos os medicamentos recentemente lançados. Desejamos agradecer especialmente ao doutor Samoon Ahmad, que exerceu a função de editor consultor nesta edição. O doutor Ahmad é um psicofarmacologista altamente qualificado e nos auxiliou em todos os aspectos deste livro.

Este manual foi escrito para psiquiatras, residentes de psiquiatria e estudantes de medicina que necessitem de informação atualizada sobre a utilização de medicamentos no tratamento de transtornos psiquiátricos tanto de adultos como de crianças.

Médicos não psiquiatras, principalmente os especialistas em atenção primária que prescrevem medicamentos psicotrópicos, também podem utilizar este livro. Outros profissionais da saúde mental, incluindo enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais, podem consultá-lo para obter informação sobre os medicamentos psiquiátricos prescritos a seus pacientes ou clientes.

COMO UTILIZAR ESTE LIVRO

Cada seção fornece grande quantidade de dados, incluindo: (1) nome do medicamento; (2) preparações e dosagens; (3) ações farmacológicas, tais como a farmacocinética e a farmacodinâmica; (4) indicações para utilização e aplicações clínicas; (5) uso em crianças, idosos, gestantes e lactantes; (6) efeitos colaterais, reações adversas e alérgicas; e (7) interações medicamentosas.

No início do livro, há uma lista de medicamentos, com a indicação do capítulo em que cada um é abordado.

CLASSIFICAÇÃO

Classificamos os medicamentos de acordo com sua atividade farmacológica e seu mecanismo de ação. Introduzimos essa abordagem a fim de substituir as categorias de antidepressivos, antimaníacos, antipsicóticos, ansiolíticos e estabilizadores do humor, termos amplos que não refletem de forma acurada a utilização clínica dos psicotrópicos. Por exemplo, vários dos denominados medicamentos antidepressivos são utilizados em transtornos de ansiedade; alguns ansiolíticos servem para psicose, depressão e transtornos bipolares; e medicamentos de todas as categorias são empregados em outras psicopatologias, como transtornos da alimentação, de pânico e do controle de impulsos. Por fim, medicamentos como a clonidina, o

propranolol e o verapamil podem tratar de forma eficiente diversos transtornos psiquiátricos, mas não se encaixam em qualquer classificação ampla de medicamentos. Essa classificação segue a utilizada nos principais tratados de farmacologia e é, da mesma forma, aplicável à psicofarmacologia.

GUIA ILUSTRADO DE IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Uma faceta única deste e de outros livros de *Kaplan & Sadock* é a apresentação de fotos coloridas dos principais medicamentos utilizados em psiquiatria, suas apresentações comerciais e dosagens, a fim de auxiliar o médico a reconhecê-los e prescrevê-los. Esse material também tem sido útil ao auxiliar os pacientes a identificar, para seus médicos e terapeutas, os medicamentos que estão utilizando.

SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS

Incluímos um capítulo específico sobre suplementos nutricionais e preparações de ervas e plantas com propriedades psicoativas utilizadas por muitos indivíduos que se automedicam. Mesmo que alguns desses produtos possam ser benéficos, não foram desenvolvidos padrões para sua utilização, embora vários estejam sendo avaliados clinicamente pelo National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM). Os clínicos devem estar atentos à possibilidade de efeitos adversos causados por esses agentes, bem como a suas interações com os medicamentos psicotrópicos prescritos.

Sumário

1. Princípios gerais de psicofarmacologia 23
2. Agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores α_1-adrenérgicos: clonidina, guanfacina, prazosina e ioimbina 48
3. Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos 56
4. Anticolinérgicos e amantadina 62
5. Anticonvulsivantes 68
6. Anti-histamínicos 79
7. Barbitúricos e medicamentos de ação similar 83
8. Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos 90
9. Bupropiona 103
10. Buspirona 108
11. Inibidores dos canais de cálcio 112
12. Carbamazepina e oxcarbazepina 116
13. Inibidores da colinesterase e memantina 125
14. Dissulfiram e acamprosato 132
15. Agonistas dos receptores de dopamina e seus precursores 137
16. Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração) 142
17. Lamotrigina 161
18. Lítio 165
19. Agonistas da melatonina: ramelteon e melatonina 181
20. Mirtazapina 185
21. Inibidores da monoaminoxidase 188
22. Nefazodona 195
23. Agonistas dos receptores de opioides: metadona e buprenorfina 198
24. Antagonistas dos receptores de opioides: naltrexona, nalmefeno e naloxona 205
25. Inibidores da fosfodiesterase-5 213
26. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina 218
27. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina 225
28. Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos) 243

29. Simpatomiméticos e medicamentos relacionados 264
30. Hormônios da tireoide 274
31. Trazodona 277
32. Tricíclicos e tetracíclicos 281
33. Valproato 292
34. Suplementos nutricionais 300
35. Intoxicação e *overdose* 312
Índice 325

TABELA A
Índice do livro por nome genérico do medicamento

Nome genérico	Título do capítulo	Número do capítulo
Acamprosato	Dissulfiram e acamprosato	14
Acebutolol	Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	3
Acetofenazina[a]	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Ácido valproico	Valproato	33
Alprazolam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Amantadina	Anticolinérgicos e amantadina	4
Amitriptilina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Amobarbital	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Amoxapina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Anfetamina	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Anlodipino	Inibidores dos canais de cálcio	11
Apomorfina	Agonistas dos receptores de dopamina e seus precursores	15
Aprobarbital	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Aripiprazol	Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos)	28
Armodafinil	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Atenolol	Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	3
Atomoxetina	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Benzfetamina	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Benztropina	Anticolinérgicos e amantadina	4
Biperideno	Anticolinérgicos e amantadina	4
Bromocriptina	Agonistas dos receptores de dopamina e seus precursores	15
Buprenorfina	Agonistas dos receptores de opioides: metadona e buprenorfina	23
Bupropiona	Bupropiona	9
Buspirona	Buspirona	10
Butabarbital	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Butalbital	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Carbamazepina	Carbamazepina e oxcarbazepina	12
Carbidopa	Agonistas dos receptores de dopamina e seus precursores	15
Cetirizina	Anti-histamínicos	6
Ciproeptadina	Anti-histamínicos	6
Citalopram	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	27
Clomipramina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Clonazepam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Clonidina	Agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores α_1- adrenérgicos: clonidina, guanfacina, prazosina e ioimbina	2
Clorazepato	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Clorpromazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Clorprotixeno[a]	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Clozapina	Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos)	28
Dantroleno	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Desipramina	Tricíclicos e tetracíclicos	32

(*Continua*)

TABELA A (*continuação*)
Índice do livro por nome genérico do medicamento

Nome genérico	Título do capítulo	Número do capítulo
Dextroanfetamina	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Diazepam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Dietilpropiona	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Difenidramina	Anti-histamínicos	6
Dissulfiram	Dissulfiram e acamprosato	14
Divalproato	Valproato	33
Donepezil	Inibidores da colinesterase e memantina	13
Doxepina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Droperidol	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Duloxetina	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina	26
Escitalopram	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	27
Estazolam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Etclorvinol	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Etopropazina	Anticolinérgicos e amantadina	4
Fendimetrazina	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Fenelzina	Inibidores da monoaminoxidase	21
Fenmetrazina	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Fenobarbital	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Fentermina	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Fexofenadina	Anti-histamínicos	6
Flufenazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Flumazenil	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Fluoxetina	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	27
Flurazepam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Fluvoxamina	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	27
Gabapentina	Anticonvulsivantes	5
Galantamina	Inibidores da colinesterase e memantina	13
Glutetimida	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Guanfacina	Agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores α_1-adrenérgicos: clonidina, guanfacina, prazosina e ioimbina	2
Halazepam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Haloperidol	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Hidrato de cloral	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Hidroxizina	Anti-histamínicos	6
Iloperidona	Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos)	28
Imipramina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Ioimbino	Agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores α_1- adrenérgicos: clonidina, guanfacina, prazosina e ioimbina	2
Isocarboxazida	Inibidores da monoaminoxidase	21
Isradipino	Inibidores dos canais de cálcio	11

(*Continua*)

TABELA A (*continuação*)
Índice do livro por nome genérico do medicamento

Nome genérico	Título do capítulo	Número do capítulo
Labetalol	Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	3
Lamotrigina	Lamotrigina	17
Levetiracetam	Anticonvulsivantes	5
Levodopa	Agonistas dos receptores de dopamina e seus precursores	15
Levometadil	Agonistas dos receptores de opioides: metadona e buprenorfina	23
Levotiroxina	Hormônios da tireoide	30
Liotironina	Hormônios da tireoide	30
Lítio	Lítio	18
Loratadina	Anti-histamínicos	6
Lorazepam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Loxapina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Lurasidona (cloridrato)	Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos)	28
Maprotilina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Mazindol	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Mefobarbital	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Memantina	Inibidores da colinesterase e memantina	13
Meprobamato	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Mesoridazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Metadona	Antagonistas dos receptores de opioides: naltrexona, nalmefeno e naloxona	24
Metanfetamina	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Metoexital	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Metoprolol	Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	3
Mianserina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Midazolam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Mirtazapina	Mirtazapina	20
Moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase	21
Modafinil	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Molindona	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Nadolol	Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	3
Nalmefeno	Antagonistas dos receptores de opioides: naltrexona, nalmefeno e naloxona	24
Naloxona	Antagonistas dos receptores de opioides: naltrexona, nalmefeno e naloxona	24
Naltrexona	Antagonistas dos receptores de opioides: naltrexona, nalmefeno e naloxona	24
Nefazodona	Nefazodona	22
Nifedipino	Inibidores dos canais de cálcio	11
Nimodipino	Inibidores dos canais de cálcio	11
Nortriptilina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Olanzapina	Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos)	28
Orfenadrina	Anticolinérgicos e amantadina	4
Oxazepam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8

(*Continua*)

TABELA A (*continuação*)
Índice do livro por nome genérico do medicamento

Nome genérico	Título do capítulo	Número do capítulo
Oxcarbazepina	Carbamazepina e oxcarbazepina	12
Paraldeído	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Paroxetina	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	27
Pemolina	Simpatomiméticos e medicamentos relacionados	29
Perfenazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Pergolida	Agonistas dos receptores de dopamina e seus precursores	15
Pimozida	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Pindolol	Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	3
Piperacetazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Pramipexol	Agonistas dos receptores de dopamina e seus precursores	15
Prazepam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Prazosina	Agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores α_1-adrenérgicos: clonidina, guanfacina, prazosina e ioimbina	2
Pregabalina	Anticonvulsivantes	5
Prociclidina	Anticolinérgicos e amantadina	4
Proclorperazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Promazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Prometazina	Anti-histamínicos	6
Propranolol	Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	3
Protriptilina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Quazepam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Quetiapina	Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos)	28
Reserpina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Risperidona	Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos)	28
Rivastigmina	Inibidores da colinesterase e memantina	13
Ropinirol	Agonistas dos receptores de dopamina e seus precursores	15
Secobarbital	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Selegilina	Inibidores da monoaminoxidase	21
Sertralina	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	27
Sildenafil	Inibidores da fosfodiesterase-5	25
Tacrina	Inibidores da colinesterase e memantina	13
Tadalafil	Inibidores da fosfodiesterase-5	25
Temazepam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Tiagabina	Anticonvulsivantes	5
Tiopental	Barbitúricos e medicamentos de ação similar	7
Tioridazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16

(*Continua*)

TABELA A (*continuação*)
Índice do livro por nome genérico do medicamento

Nome genérico	Título do capítulo	Número do capítulo
Tiotixeno	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Topiramato	Anticonvulsivantes	5
Tranilcipromina	Inibidores da monoaminoxidase	21
Trazodona	Trazodona	31
Triazolam	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Triexifenidil	Anticolinérgicos e amantadina	4
Trifluoperazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Triflupromazina	Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)	16
Trimipramina	Tricíclicos e tetracíclicos	32
Valproato	Valproato	33
Vardenafil	Inibidores da fosfodiesterase-5	25
Venlafaxina	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina	26
Verapamil	Inibidores dos canais de cálcio	11
Vilazodona (cloridrato)	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	27
Zaleplon	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Ziprasidona	Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos)	28
Zolpidem	Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos	8
Zonisamida	Anticonvulsivantes	5

[a]Não mais fabricado.

1 Princípios gerais de psicofarmacologia

INTRODUÇÃO

Desde seu aparecimento, em meados da década de 1950, os medicamentos utilizados para tratar transtornos psiquiátricos figuram entre as classes de agentes farmacêuticos mais prescritos. Além dos agentes aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso como intervenções primárias para transtornos mentais, muitos outros medicamentos são utilizados fora da indicação aprovada. Realmente, vários capítulos deste livro examinam compostos planejados para tratar de condições clínicas gerais ou neurológicas.

Há três termos gerais, usados de forma intercambiável, que descrevem os fármacos destinados ao tratamento de transtornos psiquiátricos: medicamentos psicotrópicos, medicamentos psicoativos e medicamentos psicoterapêuticos. Tradicionalmente, esses agentes eram divididos em quatro categorias: (1) medicamentos antipsicóticos ou neurolépticos, utilizados para tratar psicoses; (2) medicamentos antidepressivos, usados para tratar depressão; (3) medicamentos antimaníacos, ou estabilizadores do humor, empregados para tratar o transtorno bipolar; e (4) medicamentos antiansiedade ou ansiolíticos, utilizados para tratar estados ansiosos (que são também eficientes como hipnóticos, em doses elevadas). Essas distinções por categorias, contudo, tornaram-se menos válidas pelas seguintes razões:

1. Vários medicamentos de uma classe agora são utilizados para tratar problemas anteriormente atribuídos a outra classe. Por exemplo, muitos antidepressivos são também empregados para tratar uma ampla faixa de transtornos de ansiedade.
2. Agentes introduzidos como tratamento para a esquizofrenia, tais como os antagonistas de serotonina e dopamina (ASDs), são também utilizados para o controle do transtorno bipolar e parecem ter alguma atividade antidepressiva.
3. Fármacos das quatro categorias são usados para tratar sintomas e condições como insônia, transtornos da alimentação, transtornos da conduta associados à demência e transtornos do controle dos impulsos.
4. Agentes como clonidina, propranolol, verapamil, modafinil e gabapentina podem tratar com eficiência diversos transtornos psiquiátricos e não se encaixam facilmente na classificação tradicional de medicamentos.
5. Alguns termos psicofarmacológicos descritivos são arbitrários e se superpõem em significado. Por exemplo, os ansiolíticos reduzem a ansiedade, os sedativos produzem efeito calmante ou relaxante, e os hipnóticos induzem sono. Entretanto, a maioria dos ansiolíticos funciona como sedativos e, em doses elevadas,

pode ser utilizada como hipnóticos, e todos os hipnóticos em doses baixas podem ser usados para sedação diurna.

CLASSIFICAÇÃO

Este livro utiliza uma classificação em que cada medicamento é discutido de acordo com sua categoria farmacológica. Cada um é descrito em relação a suas ações farmacológicas, incluindo a farmacodinâmica e a farmacocinética. Indicações, contraindicações, interações medicamentosas e efeitos adversos também são discutidos.

A Tabela A (ver p. 17) lista os medicamentos psicotrópicos de acordo com seu nome genérico e o título e o número do capítulo em que são discutidos.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os principais determinantes dos efeitos clínicos de um medicamento em um indivíduo são definidos por suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Em termos simples, a farmacocinética descreve *o que o organismo faz com o medicamento,* e a farmacodinâmica, *o que o medicamento faz ao organismo.* Os dados da farmacocinética acompanham *a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção* do medicamento no organismo, enquanto os dados da farmacodinâmica estudam *os efeitos* do medicamento sobre as células no cérebro e em outros tecidos do corpo.

Farmacocinética

Absorção. Os medicamentos chegam ao cérebro pela corrente sanguínea. Os administrados por via oral se dissolvem nos líquidos do trato gastrintestinal (GI), dependendo de sua solubilidade em lipídeos e do pH local do tubo GI, de sua motilidade e da área de sua superfície, e, então, são absorvidos pelo sangue.

A acidez do estômago pode estar reduzida por inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, o esomeprazol e o lanzoprazol; por bloqueadores dos receptores de histamina H_2, como cimetidina, famotidina, nizatidina e ranitidina; ou por antiácidos. A motilidade gástrica e intestinal pode estar mais lenta devido à ação de medicamentos anticolinérgicos ou mais rápida por antagonistas de receptores de dopamina, como a metoclopramida. Os alimentos também podem aumentar ou reduzir a taxa e o grau de absorção dos medicamentos.

Como regra, a administração parenteral pode desencadear concentrações plasmáticas terapêuticas de forma mais rápida do que a administração oral. Contudo, alguns medicamentos são administrados deliberadamente emulsificados em uma matriz carreadora insolúvel para administração intramuscular (IM), que produz uma liberação gradativa do medicamento por várias semanas. Essas formulações são denominadas preparações *depot.* A administração intravenosa (IV) é a via mais rápida para a obtenção de concentrações sanguíneas terapêuticas, mas também acarreta possibilidades mais altas de efeitos adversos súbitos com risco de morte.

Distribuição e biodisponibilidade. Os medicamentos que circulam ligados às proteínas do plasma são denominados *ligados a proteínas,* e os que circulam sem ligação são denominados *livres.* Somente a fração livre pode atravessar a barreira hematencefálica.

A *distribuição* de um medicamento para o cérebro é influenciada pelo fluxo sanguíneo regional cerebral, pela barreira hematencefálica e pela afinidade do medicamento com seus receptores no cérebro. Fluxo sanguíneo cerebral elevado, alta solubilidade em lipídeos e alta afinidade com os receptores promovem os efeitos terapêuticos do medicamento.

O *volume de distribuição* (Vd) é uma medida do espaço aparente no corpo disponível para conter o medicamento, o qual pode variar com a idade, o sexo, a porcentagem de tecido adiposo e a condição patológica. Um medicamento que seja muito solúvel em lipídeos, como o diazepam, e que, portanto, seja extensamente distribuído no tecido adiposo, pode ter uma atividade clínica de curta duração, apesar de uma meia-vida de eliminação muito longa.

A *biodisponibilidade* refere-se à fração da quantidade total do medicamento administrado que pode ser subsequentemente recuperada da corrente sanguínea. A biodisponibilidade é uma variável importante, porque os regulamentos da FDA especificam que a biodisponibilidade de uma formulação genérica não pode diferir da formulação com nome de marca em mais que 30%.

Metabolismo e excreção

Vias metabólicas. As quatro principais vias metabólicas para os medicamentos são a *oxidação,* a *redução,* a *hidrólise* e a *conjugação.* Em geral, o metabolismo produz metabólitos inativos que são prontamente excretados. Contudo, ele também transforma vários pré-medicamentos inativos em metabólitos terapeuticamente ativos.

O fígado é o principal sítio do *metabolismo*; a bile, as fezes e a urina são as vias de *excreção primordiais.* Os medicamentos psicotrópicos também são excretados no suor, na saliva, nas lágrimas e no leite materno.

Quantificação do metabolismo e da excreção. Os quatro parâmetros importantes relativos ao metabolismo e à excreção são: o *pico de concentração plasmática,* a *meia-vida,* o *efeito de primeira passagem* e a *depuração.*

O tempo entre a administração de um medicamento e o aparecimento do *pico de concentração plasmática* varia de acordo com a via de administração e a taxa de absorção.

A *meia-vida* de um medicamento é o período de tempo necessário para que o metabolismo e a excreção reduzam uma concentração plasmática pela metade. Um medicamento administrado de forma continuada em intervalos de tempo mais curtos do que sua meia-vida atingirá 97% do estado de equilíbrio de seus níveis plasmáticos após cinco meias-vidas.

O *efeito de primeira passagem* refere-se ao metabolismo inicial de medicamentos administrados por via oral, por meio da circulação porta do fígado, e é descrito como a fração absorvida do medicamento que atinge a circulação sistêmica de forma não metabolizada.

Depuração é a medida da quantidade de medicamento excretado do organismo em um período específico de tempo.

Enzimas do citocromo P450. O sistema de enzimas do citocromo P450 (CYP) é responsável pela inativação da maioria dos medicamentos psicotrópicos. É denominado dessa forma porque as enzimas que contêm heme absorvem intensamente a luz com um comprimento de onda de 450 nm. Embora presentes em todo o organismo, essas enzimas atuam principalmente no retículo endoplasmático dos hepatócitos e nas células dos intestinos. Dessa forma, uma alteração patológica da fisiologia celular, como a causada por hepatite viral ou cirrose, pode afetar a eficiência do metabolismo dos medicamentos pelas enzimas CYP.

Essas enzimas humanas compreendem várias famílias e subfamílias distintas. Na nomenclatura CYP, a família é designada por um numeral, a subfamília por uma letra maiúscula, e o membro individual de uma subfamília por um segundo numeral (p. ex., 2D6). Indivíduos com polimorfismos genéticos nos genes CYP que codificam uma versão ineficiente de enzimas CYP são considerados *maus metabolizadores*.

Há dois processos de mecanismo envolvendo o sistema CYP: a inibição e a indução (Tab. 1.1).

Indução. A expressão de genes CYP pode ser induzida por álcool, certos medicamentos (barbitúricos, anticonvulsivantes) ou fumo. Por exemplo, um indutor da CYP 3A4, como a cimetidina, pode aumentar o metabolismo e reduzir as concentrações plasmáticas de um substrato de 3A4, como o alprazolam.

Inibição. Certos medicamentos que não são substratos de uma enzima particular podem, a despeito disso, inibir indiretamente a enzima e desacelerar o metabolismo de outros substratos medicamentosos. Por exemplo, a administração concomitante de um inibidor da CYP 2D6, como a fluoxetina, pode inibir o metabolismo e, dessa forma, aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da CYP 2D6, inclusive da amitriptilina. Se uma enzima CYP é inibida, então seu substrato se acumula até que seja metabolizado por uma enzima alternativa CYP. A Tabela 1.2 lista substratos de medicamentos psicotrópicos dos citocromos P450 humanos e inibidores representativos.

TABELA 1.1
Comparação entre inibição metabólica e indução metabólica

	Inibição	Indução
Mecanismo	Efeito químico direto sobre a enzima existente	Aumento da síntese da enzima metabolizante
Necessidade de exposição imediata	Sim	Não
Necessidade de exposição prévia	Não	Sim
Taxa de início	Rápida	Lenta
Taxa de término	Rápida	Lenta
Estudo *in vitro*	Fácil (com homogeneizados de células)	Difícil (requer células intactas em cultura)

Farmacodinâmica

As principais considerações farmacodinâmicas incluem o *sítio molecular de ação*, a *curva dose-resposta*, o *índice terapêutico* e o desenvolvimento de *tolerância, dependência* e *sintomas de abstinência*.

Sítio molecular de ação. Os medicamentos psicotrópicos podem atuar sobre vários sítios moleculares das células cerebrais. Alguns ativam (agonistas) ou inativam (antagonistas) os receptores de um neurotransmissor específico. Outros medicamentos, em especial os antidepressivos, ligam-se aos transportadores que geralmente levam a serotonina ou a noradrenalina da fenda sináptica para os terminais nervosos pré-sinápticos (inibidores da recaptação) e os bloqueiam.

Alguns medicamentos bloqueiam a passagem de cátions ou ânions pelos canais de íons imersos na membrana celular (inibidores ou bloqueadores de canais). Outros ligam-se a enzimas catabólicas que normalmente inativam os neurotransmissores e as inibem, o que prolonga o tempo de vida ativa dos neurotransmissores (p. ex., os inibidores da monoaminoxidase [IMAOs]). Enfim, vários medicamentos têm inúmeros sítios moleculares de ação, embora ainda não se saiba quais desses sítios são terapeuticamente relevantes.

Curva dose-resposta. A curva dose-resposta configura a resposta clínica ao medicamento em função de sua concentração (Fig. 1.1). A *potência* refere-se à comparação das dosagens de diferentes medicamentos necessárias para atingir determi-

TABELA 1.2
Substratos de medicamentos psicotrópicos dos citocromos P450 humanos e inibidores representativos

CYP 3A	CYP 2D6	CYP 2C19
Substratos	Substratos	Substratos
Triazolam	Desipramina	Diazepam[a]
Alprazolam	Nortriptilina	Amitriptilina[a]
Midazolam	Paroxetina	Citalopram[a]
Quetiapina	Venlafaxina	Inibidores
Nefazodona	Tramadol	Fluvoxamina
Buspirona	Fluoxetina[a]	Omeprazol
Trazodona	Citalopram[a]	
Ramelteon	Inibidores	
Zolpidem[a]	Quinidina	
Amitriptilina[a]	Fluoxetina	
Imipramina[a]	Paroxetina	
Haloperidol[a]	Bupropiona	
Citalopram[a]	Terbinafina	
Clozapina[a]	Difenidamina	
Diazepam[a]		
Inibidores		
Ritonavir		
Cetoconazol		
Itraconazol		
Nefazodona		
Fluvoxamina		
Eritromicina		
Claritromicina		

[a]Indica substrato parcial.

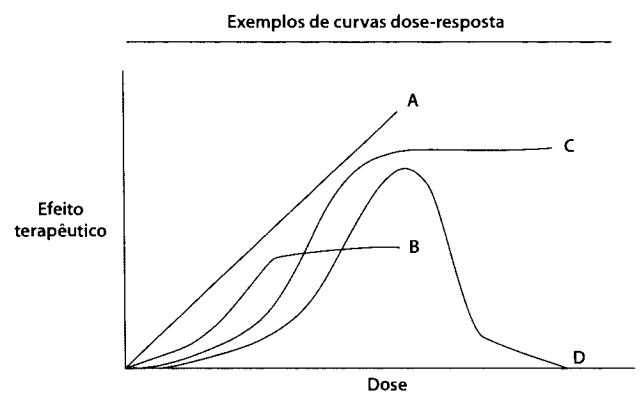


FIGURA 1.1 As curvas dose-resposta expressam graficamente o efeito terapêutico em função do aumento da dose, por vezes calculado como o logaritmo da dose. O medicamento A tem uma resposta linear à dose; os medicamentos B e C têm curvas sigmoides; e o medicamento D apresenta uma curva dose-resposta curvilínea. Embora doses menores do medicamento B sejam mais potentes do que doses iguais do medicamento C, este tem uma eficácia máxima maior do que aquele. Devido à janela terapêutica do medicamento D, tanto doses baixas como altas são menos eficientes do que doses médias.

nado efeito. O haloperidol, por exemplo, é mais potente do que a clorpromazina, porque aproximadamente 2 mg de haloperidol são necessários para se conseguir o mesmo efeito terapêutico de 100 mg de clorpromazina. Contudo, ambos os medicamentos são iguais em *eficácia clínica* – isto é, a resposta clínica máxima que se obtém pela administração de um fármaco.

Índice terapêutico. O índice terapêutico é a medida relativa da toxicidade ou segurança do medicamento. É definido como a razão da dose tóxica mediana (DT_{50}) – a quantidade com a qual 50% dos pacientes experimentam efeitos tóxicos – e a dose eficiente mediana (DE_{50}) – a quantidade com que 50% dos pacientes experienciam ações terapêuticas. Por exemplo, o haloperidol tem um alto índice terapêutico, como evidenciado pela ampla faixa de doses em que é prescrito sem a monitoração das concentrações no plasma. De modo inverso, o lítio tem um índice terapêutico baixo e por isso exige monitoração estrita das concentrações plasmáticas para evitar a toxicidade.

As pessoas exibem tanto variações interindividuais como intraindividuais em suas respostas a um medicamento específico. Um indivíduo pode ser hiporreativo, normalmente reativo ou hiper-reativo a determinado medicamento. Por exemplo, alguns pacientes necessitam de 50 mg por dia de sertralina, enquanto outros precisam de 200 mg por dia para o controle de seus sintomas. Uma resposta imprevisível, não relacionada com a dose, é denominada *idiossincrática*. Por exemplo, o diazepam administrado como sedativo paradoxalmente produz agitação em alguns indivíduos.

Tolerância, dependência e sintomas de abstinência. Quando um indivíduo torna-se menos responsivo a um medicamento específico com o passar do tempo, entende-se que desenvolveu *tolerância* a seus efeitos. O desenvolvimento da tolerância pode estar associado com o aparecimento de *dependência* física, que é a necessidade de continuar administrando o medicamento para evitar o surgimento de *sintomas de retirada* (ou síndrome de abstinência).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas podem ser tanto farmacocinéticas como farmacodinâmicas, e seu potencial de causar problemas varia muito. As interações medicamentosas farmacocinéticas referem-se aos efeitos dos medicamentos sobre suas concentrações plasmáticas respectivas; e as farmacodinâmicas aos efeitos dos fármacos sobre as atividades de seus receptores.

As interações farmacodinâmicas causadoras de alterações bioquímicas que se somam podem desencadear efeitos adversos tóxicos. Por exemplo, os IMAOs, quando coadministrados tanto com antidepressivos tricíclicos (ADTs) como com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), podem precipitar uma síndrome serotonérgica, na qual a serotonina é metabolizada de forma lenta, acumulando-se em concentrações excessivas. A interação do dissulfiram com o álcool é outro exemplo de toxicidade causada por interação farmacodinâmica.

Certas interações medicamentosas clinicamente importantes estão bem estudadas e bem comprovadas; outras estão bem documentadas, mas têm apenas efeitos modestos; e algumas ainda são verdadeiras, mas não comprovadas, embora algo plausíveis. Os clínicos devem lembrar-se de que: (1) os dados de farmacocinética animal nem sempre são facilmente generalizáveis a humanos; (2) os dados *in vitro* não repetem de forma necessária os resultados obtidos em condições *in vivo*; (3) os relatos de casos isolados podem conter informações enganosas; e (4) os estudos de condições agudas não devem ser encarados sem consideração crítica como relevantes para as doenças crônicas.

Uma consideração adicional é a da interação medicamentosa fantasma. O indivíduo pode estar ingerindo somente o medicamento A e depois, mais tarde, receber o A e o B juntos. O clínico pode, então, verificar algum efeito e atribuí-lo à indução do metabolismo. De fato, o que pode ter ocorrido é que o indivíduo estava mais aderente ao tratamento em um momento do período de observação do que em outro, ou pode ter havido algum outro efeito que o clínico desconhecia. A literatura clínica pode conter relatos de interações medicamentosas fantasmas que são raras ou inexistentes.

O clínico informado necessita ter em mente essas considerações e enfocar as interações clinicamente importantes, não as que podem ser leves, não comprovadas ou fantasmas. Ao mesmo tempo, deve manter uma atitude aberta e receptiva quanto à possibilidade de interações medicamentosas farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS

Não há medicamento psicotrópico que seja eficaz em todos os pacientes com o mesmo diagnóstico. A eficácia do psicotrópico é apenas parcialmente previsível e depende das propriedades e da biologia do paciente. As decisões sobre a seleção e

a utilização de medicamentos são tomadas caso a caso, apoiadas na avaliação individual do médico. Há três fatores na seleção de medicamentos: (1) o fármaco; (2) o paciente; e (3) o conhecimento e a avaliação do médico que prescreve. Cada um desses componentes afeta a probabilidade de um resultado bem-sucedido. A Tabela 1.3 lista alguns fatores que influenciam a seleção de antipsicóticos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Uma indicação terapêutica é um diagnóstico psiquiátrico, como definido pela décima revisão da *Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde* (CID-10) e pela quarta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV-TR), segundo o qual um medicamento específico melhora os sintomas. Os medicamentos são aprovados com base em ensaios clínicos em larga escala, cuidadosamente delineados, que comprovam que o agente é seguro e que a melhora clínica é decorrente de seu uso, e não de um placebo. A FDA, em consequência, concede ao fabricante o direito oficial de proclamar o medicamento como seguro e eficiente para a indicação terapêutica.

Os clínicos devem distinguir entre as indicações terapêuticas oficiais e as não oficiais. Isso é necessário porque cada medicamento é de fato seguro e eficiente para o tratamento não só daquelas indicações comprovadas pelos ensaios em escala da

TABELA 1.3
Fatores que influenciam a escolha de antipsicóticos

Fator	Considerações
Resposta subjetiva	A resposta disfórica subjetiva a um medicamento específico antecipa má adesão
Má adesão ao medicamento ou risco elevado de recidiva	Antipsicóticos injetáveis de longa duração (haloperidol, flufenazina, risperidona ou olanzapina)
Gestação	Provavelmente injeções de flufenazina ou paliperidona (a maioria dos dados sustenta sua segurança)
Sintomas cognitivos	ASD
Sintomas negativos	ASD
Refratariedade ao tratamento	Clozapina
Efeitos colaterais	
Sensibilidade a EEPs	Clozapina, quetiapina, iloperidona
Discinesia tardia	Clozapina, quetiapina e outros ASDs
Aumento de peso	Ziprasidona, aripiprazol, haloperidol, flufenazina, asenapina
Elevação da prolactina	Outro ASD que não a risperidona, antipsicóticos convencionais de baixa potência
Sedação	Antipsicóticos convencionais de alta potência, aripiprazol
Complicações metabólicas	
Diabetes	Ziprasidona, aripiprazol, haloperidol, flufenazina, asenapina, iloperidona
Dislipidemia	Antipsicóticos de alta potência, ziprasidona, aripiprazol, asenapina, iloperidona

EEPs: efeitos extrapiramidais; ASD: antagonista de serotonina e dopamina.

FDA, mas também para uma faixa muito mais ampla de indicações descritas em pequenos ensaios.

Processo de aprovação de medicamentos nos Estados Unidos*

Sob a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (Food, Drug and Cosmetic [FDC] Act), inicialmente emitida em 1938 e com muitas emendas subsequentes, a FDA tem a autoridade de: (1) controlar a disponibilidade inicial de um medicamento, ao aprovar somente novos fármacos que demonstrem tanto segurança como eficácia; e (2) assegurar que o rótulo proposto do medicamento seja verdadeiro e contenha toda a informação pertinente para sua utilização segura e eficaz. Um enfoque adicional da regulamentação pelo governo é dirigido pela Drug Enforcement Agency (DEA), que classifica as substâncias de acordo com seu potencial de abuso (Tab. 1.4). Os clínicos são recomendados a ter cautela ao prescrever substâncias controladas.

TABELA 1.4
Características de substâncias em cada nível da Drug Enforcement Agency (DEA)

Esquema (nível de controle)	Características das substâncias em cada esquema	Exemplos de substâncias em cada esquema
I	Alto potencial de abuso Não aceito em tratamentos médicos nos Estados Unidos atualmente, e, portanto, sua prescrição não é indicada Pode ser utilizado em pesquisa	LSD, heroína, maconha, peiote, PCP, mescalina, psilocibina, nicocodeína, nicomorfina
II	Alto potencial de abuso Probabilidade de dependência física grave Probabilidade de dependência psicológica grave Sem reposição; sem prescrição por telefone	Anfetamina, ópio, morfina, codeína, hidromorfina, fenmetrazina, amobarbital, secobarbital, pentobarbital, cetamina, metilfenidato
III	Potencial de abuso inferior aos dos níveis I e II Probabilidade moderada ou baixa de dependência física Alta probabilidade de dependência psicológica As prescrições precisam ser repetidas após seis meses ou cinco retiradas da substância	Glutetimida, metiprilona, nalorfina, sulfometano, benzfetamina, fendimetrazina, clorfentermina; compostos contendo codeína, morfina, ópio, hidrocodona, di-hidrocodeína; dietilpropiona, dronabinol
IV	Baixo potencial de abuso Probabilidade limitada de dependência física Probabilidade limitada de dependência psicológica As prescrições precisam ser repetidas após seis meses ou cinco retiradas do medicamento	Fenobarbital, benzodiazepínicos[a], hidrato de cloral, etclorvinol etinamato, meprobamato, paraldeído
V	O menor potencial de abuso de todas as substâncias controladas	Preparações narcóticas contendo quantidades limitadas de ingredientes medicinais ativos não narcóticos

LSD: dietilamida do ácido lisérgico; PCP: fenciclidina.
[a]No Estado de Nova York, os benzodiazepínicos são tratados como substâncias do esquema II, o que requer prescrições em três vias para o suprimento máximo de três meses.

* N. de R.T.: No Brasil, o processo de aprovação e regulação de medicamentos é feito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Mais informações podem ser encontradas em www.anvisa.gov.br.

Em geral, a FDA não apenas garante que um novo medicamento seja seguro e eficaz, como também que seja comparado de forma favorável com os agentes existentes utilizados para as mesmas indicações. O novo fármaco costuma não ser aprovado a menos que seja no mínimo equivalente, se não superior, em segurança e eficácia, aos agentes existentes. A Tabela 1.5 resume as fases de pesquisa que levam à aprovação de um novo medicamento.

Usos fora da indicação aprovada (*off label*)*

Uma vez que um medicamento tenha sido aprovado para utilização comercial, o clínico pode, como parte da prática médica, prescrever legalmente uma dose diferente ou variar as condições de utilização para a qual foi aprovado na bula sem notificar a FDA ou obter sua aprovação. Dito de outra forma, o FDC Act não limita o modo de o clínico utilizar um medicamento aprovado.

Contudo, embora os médicos possam tratar pacientes com um fármaco aprovado para propósitos não aprovados – isto é, para indicações não contidas na bula oficial do medicamento – sem violar o FDC Act, essa prática expõe o clínico a um risco de responsabilidade maior por má prática da medicina. Essa é uma preocupação significativa, porque deixar de seguir a bula aprovada pela FDA pode dar a entender que o médico está se desviando do padrão de assistência médica vigente. Os clínicos podem, porém, prescrever medicamentos por qualquer razão que acreditem ser medicamente indicada para o bem-estar do paciente. Esse esclarecimento

TABELA 1.5
Fases do desenvolvimento de medicamentos

Estudos não clínicos (pré-clínicos). Os estudos não clínicos, que são suficientes para estabelecer a dose tolerável e identificar os órgãos-alvo de toxicidade de um novo medicamento, devem ser realizados antes da primeira utilização de uma nova substância química em humanos. É exigida uma bateria-padrão de estudos em animais e *in vitro*.

Fase I. Essa fase representa a introdução inicial de um novo agente em humanos. Esses estudos, em geral realizados em voluntários sadios em ambientes monitorados estritamente (às vezes em hospitais), servem para caracterizar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção do composto, identificar toxicidades associadas à administração do medicamento e estabelecer uma dose tolerável, visando estudos adicionais.

Fase II. Essa fase inclui os estudos controlados iniciais de eficácia clínica. Esses estudos, em regra, incluem pacientes com a doença ou condição sob estudo, cuidadosamente selecionados; em geral, eles são bem controlados, monitorados e realizados com o máximo rigor para a coleta de dados de eficácia. Aqui, o trabalho exploratório é encaminhado para auxiliar a determinação das doses ideais do medicamento.

Fase III. Após a evidência preliminar sugerindo que a eficácia do medicamento foi estabelecida nos ensaios da fase II, são necessárias informações adicionais sobre eficácia e segurança para avaliar a relação custo-benefício geral do fármaco e prover uma base adequada para a bula do produto. Os estudos dessa fase, ensaios controlados ampliados e não controlados, fornecem essa informação.

Fase IV. Uma vez que o medicamento tenha sido aprovado, atividades subsequentes pós-comercialização podem ser realizadas nessa fase. Estudos para elucidar novas indicações ou efeitos colaterais e riscos são realizados nessa etapa.

* N. de R.T.: A Anvisa reconhece o uso *off label* de medicamentos, não limitando o uso apenas para as indicações aprovadas; no entanto, recomenda que seja realizado de forma prudente pelo médico prescritor, deixando os usos fora das indicações aprovadas por conta e risco deste profissional.

é importante em vista da crescente regulamentação dos médicos por agências governamentais federais, estaduais e locais.

Ao utilizar um medicamento para uma indicação que não foi aprovada ou em dose fora da faixa habitual, os médicos devem documentar as razões para essas decisões no prontuário do paciente. No caso de dúvida sobre um plano de tratamento, o clínico deve consultar um colega ou sugerir que o paciente busque uma segunda opinião.

PRECAUÇÕES E EFEITOS ADVERSOS

Em geral, os medicamentos psicotrópicos são notavelmente seguros, sobretudo em uso de curta duração. Somente alguns medicamentos, como o lítio, a clozapina, o ácido valproico e a carbamazepina, exigem um monitoramento laboratorial rigoroso. É também evidente que os agentes antipsicóticos mais recentes requerem exames de sangue regulares para monitorar alterações nos níveis sanguíneos de glicose e lipídeos.

Precauções

Antes de utilizar um medicamento, é importante estar preparado para lidar de forma segura com qualquer efeito adverso. O clínico deve estar plenamente ciente de quaisquer advertências e precauções contidas na literatura do produto e antecipar como responder, no mínimo, aos efeitos colaterais mais comuns.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos são um risco inevitável do tratamento medicamentoso. Embora seja impossível ter um conhecimento enciclopédico de todos os efeitos adversos dos medicamentos, os clínicos que os prescrevem devem estar familiarizados com os mais comuns, bem como com as consequências médicas mais graves. Ainda que a FDA exija que a informação sobre o produto contenha os resultados de ensaios clínicos, muitos dos efeitos adversos listados não estão de fato associados de forma causal com a utilização do medicamento, e é comum que os efeitos colaterais não sejam verificados durante os ensaios clínicos. Dessa forma, é importante que os clínicos acompanhem os relatos de efeitos adversos associados ao tratamento durante o período pós-comercialização. Nenhum texto ou documento, nem mesmo a informação sobre o produto, contém uma lista completa dos eventos que podem emergir com o tratamento.

É sempre melhor antecipar os eventos adversos esperados, bem como os efeitos colaterais raros, mas potencialmente problemáticos, e considerar se eles serão inaceitáveis para o paciente. Por exemplo, disfunção sexual, aumento de peso, sedação diurna, sudorese, náusea e constipação podem previsivelmente levar alguns pacientes a interromper o tratamento. Assim, é importante discutir com eles os efeitos adversos potenciais e determinar se é provável que surja algum problema com a adesão. As pessoas, em geral, têm menos dificuldade com os efeitos adversos se souberem o que esperar.

Os efeitos colaterais dos medicamentos podem, em grande parte, ser explicados por suas interações com vários sistemas de neurotransmissores, tanto no cérebro quanto em regiões periféricas. Os medicamentos psicotrópicos mais antigos, por exemplo, comumente produzem efeitos anticolinérgicos (Tab. 1.6) ou se ligam a receptores dopaminérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos, resultando nos eventos adversos listados na Tabela 1.7.

Os agentes mais novos costumam ter uma atividade mais específica sobre os neurotransmissores ou uma combinação de efeitos que os tornam mais bem tolerados do que os agentes mais antigos. Apesar disso, alguns dos efeitos colaterais dos novos agentes permanecem problemáticos (Tab. 1.8), e, em alguns casos – como náusea, aumento de peso e disfunção sexual, todos resultantes da atividade serotonérgica –, esses eventos são mais comuns do que com os medicamentos mais antigos. Em geral, não é possível prever quais indivíduos não irão tolerar um agente serotonérgico.

TABELA 1.6
Efeitos adversos potenciais causados pelo bloqueio dos receptores muscarínicos da acetilcolina

Visão turva
Constipação
Redução da salivação
Redução da sudorese
Ejaculação retardada ou retrógrada
Delirium
Exacerbação da asma (pela redução de secreções brônquicas)
Hipertermia (pela redução da sudorese)
Problemas de memória
Glaucoma de ângulo estreito
Fotofobia
Taquicardia sinusal
Retenção urinária

TABELA 1.7
Efeitos adversos potenciais de medicamentos psicotrópicos sobre os sistemas associados de neurotransmissores

Antidopaminérgicos	Anti-histaminérgicos
Disfunção endócrina	Hipotensão
Hiperprolactinemia	Sedação
Disfunção menstrual	Ganho de peso
Disfunção sexual	Sistemas de múltiplos neurotransmissores
Transtornos do movimento	Agranulocitose (e outras discrasias sanguíneas)
Acatisia	Reações alérgicas
Distonia	Anorexia
Parkinsonismo	Anormalidades da condução cardíaca
Discinesia tardia	Náuseas e vômitos
Antiadrenérgicos (principalmente α)	Convulsões
Tonturas	
Hipotensão postural	
Taquicardia reflexa	

TABELA 1.8
Efeitos colaterais comuns associados aos medicamentos psicotrópicos mais novos

Transtornos do movimento

A primeira geração de antipsicóticos (os ARDs) é a causa mais comum de transtornos do movimento induzidos por medicamentos. A introdução dos ASDs reduziu enormemente a incidência desses efeitos colaterais, mas graus variáveis de parkinsonismo, acatisia e distonia relacionados à dose ainda ocorrem. A risperidona é o que mais se assemelha aos agentes mais antigos quanto a esses efeitos colaterais. A olanzapina causa mais EEPs do que os ensaios clínicos sugeriram. Há relatos raros de transtornos do movimento induzidos pelos ISRSs, incluindo desde acatisia até discinesia tardia.

Disfunção sexual

A utilização de medicamentos psiquiátricos pode estar associada a disfunção sexual – redução da libido, comprometimento da ejaculação e da ereção e inibição do orgasmo feminino. Nos ensaios clínicos com os ISRSs, a extensão dos efeitos colaterais sexuais foi acentuadamente subestimada em vista dos dados terem por base relatos espontâneos dos pacientes. A taxa de disfunção sexual na informação original da fluoxetina, por exemplo, foi inferior a 5%. Em estudos subsequentes, em que a informação sobre esses efeitos foi revelada por perguntas específicas, foi detectada uma taxa de disfunção sexual associada aos ISRSs entre 35 e 75%. Na prática clínica, há a probabilidade de os pacientes não relatarem espontaneamente a disfunção sexual ao médico, de modo que é importante perguntar sobre esse efeito colateral. Algumas disfunções sexuais também podem estar relacionadas ao transtorno psiquiátrico primário. Apesar disso, se surgir disfunção sexual após o início da farmacoterapia e a resposta principal ao tratamento estiver sendo positiva, pode ser válido tentar tratar esses sintomas. Longas listas de possíveis antídotos para esses efeitos colaterais foram desenvolvidas, mas poucas intervenções são consistentemente eficientes e têm mais do que apenas evidência de relatos de casos para corroborar sua utilização. O clínico e o paciente devem considerar a possibilidade de efeitos colaterais sexuais quando selecionarem um medicamento, mudando o tratamento para outro menos ou nunca associado a disfunção sexual, se esse evento adverso não for aceitável.

Aumento de peso

O aumento de peso acompanha a utilização de vários medicamentos psicotrópicos em consequência a retenção de líquidos, aumento da ingestão calórica, redução dos exercícios ou modificação do metabolismo. O aumento de peso também pode ocorrer como um sintoma do transtorno, por exemplo, na bulimia ou na depressão atípica, ou um sinal de recuperação de um episódio da doença. O aumento de peso corporal como decorrência do tratamento é uma causa comum para a não adesão ao regime medicamentoso. Não foram identificados mecanismos específicos que ocasionam o aumento de peso, e parece que os sistemas da histamina e da serotonina intermedeiam as mudanças no peso associadas a vários medicamentos utilizados para tratar depressão e psicose. Relatou-se que a metformina facilita a perda de peso em pacientes cujo aumento dele seja atribuível à utilização dos inibidores da recaptação de serotonina e dopamina e do ácido valproico. O valproato e a olanzapina têm sido associados ao desenvolvimento de resistência à insulina, que poderia induzir aumento de apetite, com aumento de peso subsequente.

O aumento de peso é um efeito colateral notável da clozapina e da olanzapina. Fatores genéticos que regulam o peso corporal, assim como o diabetes melito, parecem envolver o receptor 5-HT_{2C}. Há um polimorfismo genético da região promotora desse receptor, com aumento de peso significativamente menor em pacientes com o alelo variante do que naqueles sem. É de se esperar que os medicamentos com uma grande afinidade pelo 5-HT_{2C} tenham impacto maior sobre o peso corporal em pacientes com polimorfismo da região promotora desse receptor.

Perda de peso

Há perda de peso inicial associada ao tratamento com os ISRSs, mas em geral é transitória, com a maior parte do peso sendo recuperada nos primeiros meses. Verificou-se que a bupropiona causa uma modesta queda de peso persistente. Quando combinada com modificações da dieta e do estilo de vida, a bupropiona pode facilitar uma perda de peso mais significativa. O topiramato e a zonisamida, comercializados como tratamento para a epilepsia, às vezes produzem perda de peso substancial e persistente.

Alterações da glicose

O aumento do risco de alterações da glicose, incluindo diabetes melito, está associado ao aumento de peso durante o tratamento medicamentoso com psicotrópicos. Os dados não são conclusivos, mas a olanzapina está relacionada mais frequentemente do que outros ASDs a relatos de alterações da glicose em jejum, bem como a relatos de diabetes hiperosmolar e cetoacidose.

Hiponatremia

A hiponatremia está associada ao tratamento com oxcarbazepina e ISRSs, especialmente em pacientes idosos. Confusão, agitação e letargia são sintomas comuns.

(*Continua*)

TABELA 1.8 (*continuação*)
Efeitos colaterais comuns associados aos medicamentos psicotrópicos mais novos

Cognitivos

O comprometimento cognitivo envolve uma alteração na capacidade de pensar. Alguns agentes, como os agonistas dos benzodiazepínicos, são reconhecidos como causa de comprometimento cognitivo. Contudo, outros psicotrópicos amplamente utilizados, como os ISRSs, a lamotrigina, a gabapentina, o lítio, os ADTs e a bupropiona, também estão relacionados a graus variáveis de comprometimento da memória e dificuldade de encontrar palavras. Em contraste com a amnésia anterógrada produzida pelos benzodiazepínicos, esses agentes produzem um tipo mais sutil de alienação da mente. Medicamentos com propriedades anticolinérgicas têm probabilidade de piorar o desempenho da memória.

Sudorese

Sudorese grave não relacionada à temperatura ambiente está associada aos ADTs, aos ISRSs e à venlafaxina. Esse efeito colateral é, por vezes, socialmente incapacitante. Podem ser feitas tentativas de tratá-lo com um agente α, como a terazosina ou a oxibutinina.

Cardiovasculares

Os agentes mais novos apresentam menos probabilidade de ter efeitos cardíacos diretos. Vários agentes mais antigos, como os ADTs e as fenotiazinas, afetam a pressão arterial e a condução cardíaca. Verificou-se que a tioridazina, que está em uso há décadas, prolonga o intervalo QTc de forma dose-dependente e pode aumentar o risco de morte súbita ao atrasar a repolarização ventricular e causar *torsades de pointes*. Hoje é feita uma pesquisa de rotina da evidência de efeitos cardíacos de novos medicamentos. Um tratamento promissor para psicose, o sertindol, não foi comercializado porque a FDA teria exigido advertência de tarja preta. Efeitos leves sobre o QTc observados com a ziprasidona postergaram a comercialização desse medicamento. Doses altas e muito altas da olanzapina podem produzir prolongamento do intervalo PR e atraso da condução atrioventricular.

O manejo de efeitos colaterais específicos de medicamentos individuais é abordado nos respectivos capítulos.

Exantema

Qualquer fármaco é uma fonte potencial de exantema induzido por medicamentos. Alguns psicotrópicos, como a carbamazepina e a lamotrigina, têm sido relacionados a risco aumentado de dermatite esfoliativa grave; logo, os pacientes devem ser informados sobre a gravidade de lesões disseminadas que ocorram acima do pescoço ou envolvam as mucosas. Se esses sintomas se manifestarem, o paciente deve ser instruído, no momento em que o medicamento é prescrito, a ir imediatamente a um pronto-socorro e a não tentar, primeiro, entrar em contato com o psiquiatra que o prescreveu.

ISRSs: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; 5-HT_{2C}: serotonina tipo 2C; ASDs: antagonistas da serotonina e dopamina; ADT: antidepressivo tricíclico; FDA: Food and Drug Administration; QTc: teste rápido, corrigido pela frequência cardíaca; ARDs: antagonistas dos receptores de dopamina; EEPs: efeitos extrapiramidais.

Tratamento de efeitos adversos comuns

Os medicamentos psicotrópicos podem causar muitos efeitos adversos. O manejo de um efeito colateral em particular é semelhante, independentemente do psicotrópico que o indivíduo esteja usando. Se possível, deve-se substituir o medicamento por outro, com efeitos benéficos similares, mas com menos efeitos indesejáveis. Nas seções sobre medicamentos específicos, os efeitos adversos comuns e seu tratamento são descritos detalhadamente.

Disfunção sexual. Pode ocorrer algum grau de disfunção sexual com a utilização de muitos medicamentos psicotrópicos. Esse é, de longe, o efeito adverso mais comum associado ao uso dos ISRSs; 50 a 80% das pessoas que tomam um ISRS relatam alguma disfunção sexual, como redução da libido, distúrbios da ejaculação e da ereção ou inibição do orgasmo feminino.

Como regra, a melhor abordagem ao tratamento farmacológico da disfunção sexual é trocar o ISRS pela mirtazapina ou bupropiona, medicamentos com pouca probabilidade de causar disfunção sexual. Se a utilização de um ISRS está indicada, o acréscimo de um agente pró-sexual, como a bupropiona, pode ser suficiente para reverter a inibição sexual produzida por ele. Os medicamentos pró-sexuais mais bem tolerados e potentes atualmente disponíveis são os que atuam nas fosfodiesterases (PDEs), como o sildenafil.

Ansiedade, acatisia, agitação e insônia. Muitas pessoas que iniciam o tratamento com antidepressivos serotonérgicos (p. ex., fluoxetina) experimentam um aumento transitório da ativação psicomotora nas primeiras duas a três semanas de uso. Os efeitos ativadores dos ISRSs aumentam modestamenre o risco de impulsos suicidas em pessoas com tendência ao suicídio. Durante o período inicial do tratamento com ISRSs, as pessoas em risco de autoagressão devem manter contato estrito com o médico ou ser hospitalizadas, dependendo da avaliação médica sobre o risco de suicídio.

A insônia e a ansiedade associadas ao uso de medicamentos serotonérgicos podem ser contrapostas pela administração de um benzodiazepínico ou da trazodona nas primeiras semanas. Se a agitação for extrema ou persistir além de três semanas, outro tipo de antidepressivo, como a mirtazapina ou um agente tricíclico, deve ser considerado. Tanto os medicamentos antipsicóticos típicos como os atípicos estão associados a transtornos do movimento e são discutidos no próximo capítulo.

Mal-estar gastrintestinal e diarreia. A maior parte da serotonina do organismo encontra-se no trato GI, portanto os medicamentos serotonérgicos, particularmente a sertralina, a venlafaxina e a fluvoxamina, podem produzir dor no estômago, náusea e diarreia, de moderada a grave, em geral apenas nas primeiras semanas do tratamento. A sertralina tem mais probabilidade de causar diarreia, e a fluvoxamina tem mais probabilidade de causar náuseas.

Esses sintomas podem ser reduzidos se o tratamento for iniciado com doses bem baixas e o medicamento for administrado após a alimentação. Alterações dietéticas, como a dieta BRAT (bananas, arroz [*rice*], maçãs [*apples*] e torradas), podem minimizar a diarreia. Os sintomas, em geral, diminuem com o passar do tempo, mas algumas pessoas nunca se adaptam e necessitam substituir o medicamento.

Sangramento gastrintestinal. Os medicamentos que inibem o transportador da recaptação de serotonina, principalmente os ISRSs e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) estão associados com o aumento da tendência ao sangramento, que envolve, mais comumente, o tubo digestivo. Os pacientes que tomam anticoagulantes ou fazem uso de aspirina ou de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são os de maior risco, e devem ser monitorados quanto a esse efeito colateral, usando tais medicamentos somente se necessário.

Cefaleia. Uma pequena fração das pessoas que iniciam o tratamento com qualquer medicamento psicotrópico pode experimentar cefaleia de leve a moderadamente intensa. Essas cefaleias por vezes respondem a analgésicos vendidos sem receita, mas pode ser necessário, para alguns indivíduos, substituir o medicamento.

Anorexia. Os ISRSs podem produzir diminuição do apetite a curto prazo. O mesmo é verdadeiro para a bupropiona. Em pacientes que já estão perigosamente abaixo do peso, esses agentes devem ser utilizados com cuidado, e o tratamento deve ser monitorado de modo minucioso. A fluoxetina (60 mg por dia), no contexto de um programa amplo de modificação comportamental, é aprovada para bulimia, sendo útil, também, para a anorexia nervosa. A menos que um programa

terapêutico amplo esteja disponível, os ISRSs devem ser utilizados com cuidado por pessoas com transtornos da alimentação.

Aumento de peso. A maioria dos medicamentos psicotrópicos mais utilizados pode causar aumento de peso. Os mecanismos podem ser tão diversos como retenção de líquidos, estimulação do apetite ou alteração do metabolismo. A olanzapina, a clozapina e a mirtazapina estão associadas com frequente, e por vezes extremo e persistente, aumento precoce de peso. Os ISRSs podem estar relacionados a um aumento de peso mais gradual e de surgimento tardio, que pode ser resistente à perda de peso mediante dieta e exercício. Nesses casos, alguma forma de dieta e programa de exercícios deve ser tentada para salvaguardar um regime terapêutico eficiente sob outro aspecto. Não há, ainda, um medicamento que reduza o apetite de forma segura em todos os indivíduos. Os supressores mais eficientes do apetite, as anfetaminas, em geral não são utilizados devido à preocupação quanto ao abuso. O acréscimo de topiramato, 25 a 200 mg diários, ou de zonisamida, 50 a 150 mg por dia, pode auxiliar a reverter o aumento de peso resultante da maior ingestão calórica induzida pelos medicamentos.

O edema pode ser tratado com a elevação das partes afetadas do corpo ou pela administração de um diurético. Se o indivíduo adicionar um diurético a um regime de lítio ou medicamentos cardíacos, o clínico deve monitorar as concentrações sanguíneas, a bioquímica e os sinais vitais.

O orlistat não suprime o apetite; ele bloqueia a absorção de gordura pelo intestino. Dessa forma, reduz a absorção calórica de alimentos gordurosos, mas não de carboidratos ou proteínas. Como causa a retenção das gorduras da dieta no intestino, frequentemente o orlistat produz excesso de flatulência.

Sonolência. Vários medicamentos psicotrópicos causam sedação. Algumas pessoas podem se automedicar contra esse efeito adverso com cafeína, mas essa prática pode piorar a hipotensão ortostática.

É importante, para o clínico, alertar o paciente para a possibilidade de sedação e documentar que o indivíduo foi orientado a não dirigir ou operar equipamentos perigosos se sedado pelo medicamento. Felizmente, algumas das gerações mais novas de antidepressivos e antipsicóticos têm muito menos probabilidade de causar sedação do que seus predecessores e, quando possível, devem substituir os agentes sedativos. O modafinil pode ser acrescido para contrapor-se aos efeitos sedativos residuais dos psicotrópicos.

Boca seca. A boca seca é causada pelo bloqueio dos receptores muscarínicos de acetilcolina. Quando as pessoas tentam aliviar a boca seca chupando constantemente balas duras que contêm açúcar, aumentam o risco de cáries dentárias. Esse problema pode ser evitado pelo uso de goma de mascar ou balas sem açúcar.

Alguns clínicos recomendam o uso de uma solução a 1% de pilocarpina, um agonista colinérgico, como lavagem bucal três vezes ao dia; outros sugerem tabletes de betanecol, também um agonista colinérgico, 10 a 30 mg, uma ou duas vezes ao dia. É melhor começar com 10 mg uma vez ao dia e aumentar a dose lentamente. Os efeitos adversos dos colinomiméticos, como o betanecol, incluem tremor, diarreia, cãibras abdominais e lacrimejamento excessivo.

Visão turva. O bloqueio dos receptores muscarínicos de acetilcolina leva a midríase (dilatação pupilar) e cicloplegia (paresia do músculo ciliar), resultando em visão turva. O sintoma pode ser aliviado com colírios colinomiméticos. Uma gota quatro vezes ao dia de solução a 1% de pilocarpina pode ser prescrita. Como alternativa, o betanecol, do mesmo modo como é usado para a boca seca, pode ser indicado. O topiramato, um anticonvulsivante usado frequentemente para tratar o ganho de peso resultante de indução medicamentosa, pode causar glaucoma e cegueira subsequente. Os pacientes em uso de topiramato têm de ser informados que devem relatar imediatamente qualquer alteração da visão.

Retenção urinária. A atividade anticolinérgica de vários medicamentos psicotrópicos pode ocasionar dificuldade para urinar, gotejamento pós-micção, retenção de urina e aumento de infecções do trato urinário. Pacientes idosos com aumento da próstata têm maior risco para esses efeitos adversos. Em geral, 10 a 30 mg de betanecol, três a quatro vezes ao dia, são eficientes no tratamento desses sintomas urológicos.

Constipação. A atividade anticolinérgica dos psicotrópicos pode causar constipação. A primeira linha no tratamento é a prescrição de laxativos formadores de massa fecal, como metilcelulose, policarbofila ou psyllium. Se esse tratamento falhar, podem ser tentados laxativos catárticos, como o leite de magnésia, ou outras preparações laxativas. O uso prolongado de laxativos catárticos pode levar à perda de eficácia. O betanecol, 10 a 30 mg, três ou quatro vezes ao dia, também pode ser utilizado.

Hipotensão ortostática. A hipotensão ortostática é causada pelo bloqueio dos receptores α_1-adrenérgicos. Os idosos têm um risco particular de desenvolver esse efeito adverso. O risco de fraturas do quadril por quedas fica significativamente elevado em pacientes que estão sob uso de psicotrópicos.

De modo mais simples, o paciente pode ser instruído a levantar-se devagar e a sentar-se imediatamente, caso experimente tonturas. Tratamentos para hipotensão ortostática incluem evitar cafeína, ingerir pelo menos 2 litros de líquidos por dia, acrescentar sal aos alimentos (a menos que vetado por um médico), bem como a reavaliação das doses de qualquer medicamento anti-hipertensivo e a utilização de meias elásticas. O uso de fludrocortisona raramente é necessário.

Overdoses

Um efeito adverso extremo do tratamento medicamentoso é a tentativa de suicídio por *overdose* de um psicotrópico. Os clínicos devem estar cientes do risco e tentar prescrever os medicamentos mais seguros possíveis.

Quando o suicídio for uma preocupação, uma boa prática clínica é prescrever receitas que não sejam renováveis, com pequenas quantidades de medicamentos. Em casos extremos, deve ser feita uma tentativa de verificar se os pacientes estão ingerindo os comprimidos, e não os ocultando para uma tentativa posterior de *overdose*. As pessoas podem tentar suicídio exatamente quando estão começando a melhorar. Portanto, os clínicos devem continuar cuidadosos quanto à prescrição de grandes quantidades do medicamento até que os pacientes tenham-se recuperado quase por completo, acompanhando-os, no mínimo, semanalmente.

Outra consideração para os clínicos é a possibilidade de uma *overdose* acidental, particularmente se houver crianças em casa. Os pacientes devem ser advertidos sobre a importância de manter os psicotrópicos em local seguro.

Síndrome de abstinência (retirada)

O surgimento transitório de sintomas moderados com a interrupção ou redução da dosagem está associado a vários medicamentos, como paroxetina, venlafaxina, duloxetina, sertralina, fluvoxamina e agentes tricíclicos e tetracíclicos. Sintomas mais graves de interrupção são associados a lítio (mania de rebote), antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs) (discinesias tardias) e benzodiazepínicos (ansiedade e insônia).

Os sinais e sintomas da síndrome de retirada subsequente ao uso dos ISRSs consistem em agitação, náusea, desequilíbrio e disforia. A síndrome tem mais probabilidade de ocorrer se a meia-vida plasmática do medicamento for breve, se ele for administrado por pelo menos dois meses, se forem utilizadas doses mais altas e se a ingestão for interrompida abruptamente. Os sintomas têm tempo de duração limitado e podem ser amenizados pela redução gradativa da dose.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Diagnóstico e identificação de sintomas-alvo

O tratamento com um medicamento psicotrópico é iniciado com a formação de uma aliança terapêutica entre o médico e o paciente que dele necessita. A entrevista inicial é dedicada a definir o problema clínico de forma tão abrangente quanto possível, com atenção especial à identificação dos sintomas-alvo específicos, cuja melhora indicará que o tratamento medicamentoso está sendo eficaz.

História medicamentosa. A história medicamentosa passada e atual descreve a utilização de todas as prescrições, não prescrições, florais e substâncias ilícitas já consumidas, inclusive cafeína, etanol e nicotina; a sequência com que esses fármacos foram usados; as dosagens utilizadas; as ações terapêuticas; os efeitos adversos; as peculiaridades de qualquer dosagem excessiva e as razões pelas quais os medicamentos foram interrompidos.

Os indivíduos e suas famílias por vezes ignoram quais medicamentos foram utilizados anteriormente, em que doses e por quanto tempo. Essa ignorância pode refletir a tendência dos clínicos de não explicar os ensaios com medicamentos antes de escrever suas prescrições. Eles devem fornecer relatos escritos dos ensaios clínicos para cada indivíduo, para serem apresentados a futuros médicos.

Um cuidado ao se obter a história de resposta a medicamentos dos pacientes é que, em vista de seu transtorno mental, eles podem relatar de forma inadequada os efeitos de uma tentativa de medicação anterior. Por isso, os registros médicos dos indivíduos devem ser obtidos para confirmar seus relatos, se possível.

Explicação de razões, riscos, benefícios e alternativas de tratamento

A utilização de medicamentos psicotrópicos não deve ser excessivamente simplificada na abordagem do tipo um diagnóstico-um comprimido. Muitas variáveis influem na resposta psicológica ao tratamento medicamentoso. Algumas pessoas podem ver um

medicamento como uma panaceia, enquanto outras, como uma agressão. A adesão ao regime de doses aumenta quando se dá ao indivíduo amplas oportunidades de fazer perguntas no momento da prescrição, fornecendo material escrito que reforce o uso adequado do medicamento, esclarecendo o regime de fármacos tanto quanto possível e assegurando que as consultas comecem na hora marcada.

Escolha do medicamento

História medicamentosa prévia. Um agente específico deve ser selecionado de acordo com a história da resposta do paciente a medicamentos (adesão, resposta terapêutica e efeitos adversos), a história de resposta familiar do paciente a medicamentos e o perfil esperado de efeitos adversos para o indivíduo em particular. Se um medicamento já foi eficaz no tratamento de um paciente ou de um membro de sua família, ele deve ser utilizado novamente, a menos que haja alguma razão específica para não fazê-lo.

Perfil de efeitos adversos. Psicotrópicos de uma classe isolada são igualmente eficazes, mas diferem em seu perfil de efeitos adversos. Um medicamento deve ser selecionado tendo em vista a probabilidade mínima de exacerbar qualquer problema médico preexistente, sistêmico ou psiquiátrico, e cujos efeitos colaterais prováveis sejam aceitáveis para o paciente. Apesar disso, podem ocorrer reações idiossincráticas.

Avaliação do resultado

A melhora clínica que ocorre durante o curso de um tratamento medicamentoso pode não estar necessariamente relacionada com os efeitos farmacológicos do fármaco. Por exemplo, o sofrimento psicológico por vezes melhora com o simples encorajamento de um médico assistente. Vários transtornos têm remissão espontânea, de modo que "sentir-se melhor" pode ser o resultado de coincidência, e não de medicação. Por isso, é importante identificar sem ambiguidade a natureza e o curso de tempo esperado para a melhora clínica causada pelos efeitos do medicamento.

Na prática clínica, a impressão subjetiva do indivíduo quanto ao efeito benéfico de um medicamento é o indicador isolado mais consistente da resposta futura a esse fármaco. As avaliações clínicas de resultados de ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo dependem de escalas de avaliação psiquiátrica quantitativas, como a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve, a Escala de Síndrome Positiva e Negativa, a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg, a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton, a Escala de Avaliação da Ansiedade de Hamilton ou a Escala de Avaliação Global do Funcionamento.

Ensaios terapêuticos. Uma pergunta típica dos pacientes é: "Por quanto tempo preciso tomar o medicamento?". O médico pode dar uma explanação razoável das probabilidades, mas deve frisar que é melhor primeiro verificar se o medicamento funcionará e se os efeitos colaterais serão aceitáveis. Qualquer exposição mais definitiva da duração do tratamento deve ser evitada até que o grau de êxito esteja claro. Mesmo pacientes com aversão filosófica ao uso de medicamentos psicotrópicos podem preferir continuar indefinidamente com o fármaco se a melhora for grande.

O tratamento é conceitualmente decomposto em três fases: o ensaio terapêutico inicial, a continuação e a fase de manutenção. O período inicial de tratamento deve durar várias semanas devido à demora nos efeitos terapêuticos que caracteriza a maioria das classes de medicamentos psicotrópicos. A duração necessária de um "ensaio terapêutico" deve ser discutida no início do tratamento para que o paciente não tenha expectativas irreais de melhora imediata dos sintomas. Infelizmente, no transcorrer da farmacoterapia, os pacientes têm mais probabilidade de experimentar efeitos colaterais antes do alívio de sua condição. Em alguns casos, o medicamento pode até exacerbar alguns sintomas. Os pacientes devem ser informados de que uma reação inicial ruim ao medicamento não é indicadora do resultado final do tratamento. Por exemplo, vários pacientes com transtorno de pânico desenvolvem inquietude ou aumento dos ataques após começar o tratamento com agentes tricíclicos ou com ISRSs. Os agonistas dos benzodiazepínicos são uma exceção à regra de que há demora no início clínico. Na maioria dos casos, os efeitos hipnóticos e ansiolíticos são imediatamente evidentes.

O uso persistente do medicamento não fornece proteção absoluta contra a recidiva. Contudo, a continuação do tratamento pode prover efeitos protetores significativos contra a recorrência.

Possíveis razões para fracassos terapêuticos

O fracasso de um ensaio clínico com um medicamento específico deve levar o médico a considerar diversas possibilidades.

Primeiro, o diagnóstico original foi correto? Essa consideração deve incluir a possibilidade de condição coexistente não diagnosticada ou abuso de drogas ilícitas ou álcool.

Segundo, o paciente está tomando o medicamento como indicado?

Terceiro, o medicamento foi administrado em doses suficientes por um período de tempo apropriado? Os indivíduos podem ter taxas de absorção e metabolismo diferentes para o mesmo fármaco, e, se possível, as concentrações do medicamento no plasma devem ser obtidas para avaliar essa variável.

Quarto, os efeitos adversos do medicamento produzem sinais e sintomas não relacionados ao transtorno original? Se positivo, esses efeitos se contrapõem à resposta terapêutica? Os medicamentos antipsicóticos, por exemplo, podem produzir acinesia, que se parece com reclusão psicótica; a acatisia e a síndrome neuroléptica maligna assemelham-se a aumento da agitação psicótica. Os ISRSs podem provocar fadiga, insônia e diminuição da resposta emocional, sintomas que lembram manifestações de depressão.

Quinto, uma interação farmacocinética ou farmacodinâmica com outro medicamento que o paciente estava consumindo pode ter reduzido a eficácia do medicamento psicotrópico?

Apesar da seleção e da utilização melhores dos fármacos, alguns pacientes deixam de responder a ensaios repetidos com medicamentos.

Ainda não é bem compreendido o fenômeno de *poop out* do medicamento, ou seja, quando este para de funcionar em pacientes que o tomam há muito tempo com efeitos satisfatórios, mas subitamente sofrem o retorno dos sintomas. São sugeridas muitas causas para tal perda do efeito terapêutico, a saber:

- Tolerância farmacodinâmica ou farmacocinética (taquifilaxia)
- Efeitos colaterais (apatia, anedonia, embotamento emocional)
- Início de uma condição clínica comórbida
- Aumento da gravidade da doença ou alteração de sua patogênese (progressão)
- Depleção da substância efetora (neurotransmissor?)
- Níveis séricos do medicamento que oscilam abaixo ou acima de sua janela terapêutica
- Acúmulo de metabólitos prejudiciais
- Diagnóstico inicial errado
- Perda de resposta ao placebo
- Falta de bioequivalência em comparação a uma versão genérica

Estratégias para o aumento da eficácia

A estratégia inicial mais proveitosa para aumentar a eficácia de um medicamento psicotrópico é observar se ele está sendo ingerido corretamente. Uma nova avaliação clínica dos sintomas psiquiátricos e das razões para o tratamento medicamentoso é uma das ferramentas mais valiosas de que o psicofarmacologista dispõe para esclarecer empecilhos à eficácia dos fármacos que não haviam sido identificados anteriormente.

Acrescentar um medicamento com outra indicação é denominado *potencialização*. A potencialização por vezes inclui a utilização de um medicamento que não é primariamente considerado psicotrópico. Por exemplo, no tratamento da depressão, é comum acrescentar hormônio da tireoide a um antidepressivo aprovado. Em um cenário típico, um paciente teve pouca ou nenhuma resposta ao medicamento, de modo que o médico acrescentou um segundo agente para induzir uma resposta melhor. Em alguns casos, a utilização de vários medicamentos é a regra. Quase todos os pacientes com transtorno bipolar ingerem mais de um agente psicotrópico. O tratamento combinado com medicamentos que tratam a depressão há tempos tem sido preferido em pacientes com depressão psicótica. De modo similar, os ISRSs produzem melhora parcial em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), de modo que o acréscimo de um ASD pode ser útil.

Os medicamentos podem ser combinados também para se contrapor a efeitos colaterais, tratar sintomas específicos e atuar como uma medida temporária de transição de um agente para outro. É prática comum acrescentar um novo medicamento sem a interrupção de um agente prévio, particularmente quando o primeiro produziu um benefício parcial. Isso pode ser feito como parte de um plano de transição de um agente que não está produzindo uma resposta satisfatória ou como uma tentativa de manter o paciente em tratamento combinado.

Uma limitação da potencialização é o aumento da não adesão e de efeitos adversos; além disso, o clínico pode não ser capaz de determinar se foi o segundo

medicamento isoladamenre ou se foi a combinação de agentes que levou ao êxito terapêutico ou a um efeito adverso em particular. A combinação de medicamentos pode criar um efeito de amplo espectro e mudar a taxa de metabólitos.

As vantagens de administrar um fármaco isolado com um perfil farmacológico diferenre incluem as interações medicamentosas de risco mais baixo, a simplicidade e o menor custo. É menos incômodo administrar um medicamento do que dois ou três, e menos provável que haja resistência por parte do paciente. Muito pacientes são ambivalentes em relação a tomar um medicamento, quanto mais dois.

PSICOTERAPIA E FARMACOTERAPIA COMBINADAS

Vários pacientes são mais bem tratados com combinação de medicamento e psicoterapia. Em muitos casos, o resultado do tratamento combinado é superior ao daquele com intervenção terapêutica. Por exemplo, o medicamento alivia a depressão, que, por vezes, interfere na introspecção e no enfoque necessários para a psicoterapia. De modo inverso, pacientes que estão engajados em uma terapia têm mais probabilidade de continuar a tomar o medicamento.

Duração do tratamento

O uso da dose correta. Não devem ser prescritos doses subterapêuticas e ensaios incompletos somente para aliviar a ansiedade do médico sobre o desenvolvimento de efeitos adversos. A prescrição de medicamentos para transtornos mentais deve ser feita por um profissional habilitado e necessita de observação clínica contínua. A resposta ao rratamento e o surgimenro de efeitos adversos devem ser monitorados estriramente. A dose do medicamento deve ser reajustada de acordo, e tratamentos apropriados para efeitos adversos emergentes devem ser instituídos logo que possível.

Tratamento de manutenção a longo prazo. Indivíduos com transtornos do humor, de ansiedade ou esquizofrenia vivem com um risco aumentado de recidiva em praticamente qualquer fase de suas vidas. Enquanto alguns pacientes interrompem o tratamento porque os medicamentos são ineficazes ou mal tolerados, muitos abandonam o fármaco porque estão se sentindo bem. Esse pode ser o resultado de um tratamento eficaz ou simplesmente de uma remissão que ocorreu de modo natural. Os clínicos devem antecipar e alertar os pacientes sobre a variação natural dos transtornos psiquiátricos. Por exemplo, um indivíduo que usou medicamentos para tratar um episódio psicótico agudo pode, logo após, experimentar um período relativamente livre de sintomas e, então, de modo impulsivo, suspender o fármaco sem informar seu médico.

Dados de longo prazo demonstram que os indivíduos que interrompem o uso do medicamento após a remissão de um episódio agudo de um transtorno mental têm aumento acentuado do risco de recidiva durante o ano subsequente, comparados com aqueles que continuam o tratamento medicamentoso de manutenção. O fato é que a maioria dos transtornos psiquiátricos é crônica ou recorrente. Em condições como o transtorno bipolar, a esquizofrenia ou a depressão associada a tentativa de suicídio, as consequências de recidiva podem ser graves.

O médico que trata pacientes com transtornos psiquiátricos deve providenciar revisões educativas continuadas e reforçar a importância de usar os medicamentos. Ao comparar os transtornos psiquiátricos com condições clínicas crônicas comuns, como a hipertensão e o diabetes melito, o médico pode auxiliar o paciente a compreender que os medicamentos psicotrópicos não curam os transtornos, mas impedem que suas manifestações produzam sofrimento e incapacitação.

Populações especiais

Crianças. Com exceção do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e do TOC, os medicamentos psicotrópicos comuns não têm indicações na bula para urilização pediátrica. Quando os medicamentos são utilizados para tratar crianças e adolescentes, os resultados são extrapolados de estudos de adultos. Logo, isso deve ser feito com cuidado. Por exemplo, o volume de distribuição menor sugere a utilização de doses mais baixas do que em adultos, mas a taxa mais alta do metabolismo das crianças indica que pode ser necessário o uso de taxas mais altas de miligramas por quilo de peso corporal.

Na prática, é melhor iniciar com uma dose baixa e aumentá-la até que os efeitos clínicos sejam observados. O médico, contudo, pode utilizar doses de adultos em crianças se elas se mostrarem eficazes e os efeitos adversos forem aceitáveis.

Pacientes geriátricos. Distúrbios do ritmo cardíaco, hipotensão, alterações cognitivas e quedas são as principais preocupações quando se tratam pacientes geriátricos. Os idosos também podem metabolizar os medicamentos de forma lenta (Tab. 1.9) e necessitar de doses baixas. Outra preocupação é que os pacientes geriátricos estão, muitas vezes, usando outros fármacos, obrigando o clínico a considerar possíveis interações medicamentosas.

Na prática, os médicos devem iniciar o tratamento de pacientes geriátricos com uma dose pequena, geralmente cerca da metade da dose habitual. A dose deve ser aumentada em pequenas quantidades de modo mais lento do que para adultos de meia-idade, até que se consigam os benefícios clínicos ou apareçam efeitos adversos inaceitáveis. Embora muitos pacientes geriátricos necessitem de uma dose menor de medicamento, alguns requerem doses habituais de adultos.

Gestantes e lactantes. Os médicos, ao considerarem a utilização de medicamentos psicotrópicos durante a gestação, devem pesar os riscos conhecidos ou a falta de informação disponível contra os riscos de não tratamento. A regra básica é evitar a administração de qualquer medicamento a uma mulher grávida (particularmente durante o primeiro trimestre) ou que esteja amamentando, a menos que seu transtorno psiquiátrico seja grave.

Se um medicamento associado a defeitos congênitos precisa ser utilizado durante a gestação, os riscos e os benefícios do tratamento, bem como um aborto terapêutico, devem ser discutidos. Os medicamentos psicotrópicos mais teratogênicos são o valproato, a carbamazepina e, em menor grau, o lítio. A exposição ao valproato está associada a risco significativo de espinha bífida e anormalidades craniofaciais da linha média, e a exposição à carbamazepina resulta em defeitos da linha média semelhantes. A suplementação profilática com ácido fólico pode reduzir o risco de espinha bífida. A exposição ao lítio durante a gestação está asso-

TABELA 1.9
Farmacocinética com o avanço da idade

Fase	Modificação	Efeito
Absorção	Aumento do pH gástrico Redução da superfície vilosa Redução da motilidade gástrica e maior lentidão no esvaziamento gástrico Redução da perfusão intestinal	A absorção é lenta, mas completa
Distribuição	Redução da água total do corpo e da massa magra Aumento da gordura total do corpo, mais marcante nas mulheres do que nos homens	Aumento do Vd para os medicamentos lipossolúveis; redução para os hidrossolúveis
	Redução da albumina, aumento da γ-globulina; α-glicoproteína ácida não modificada	Aumento da porcentagem de medicamento livre ou não ligado à albumina
Metabolismo	Renal: redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular Hepático: diminuição da perfusão e da atividade das enzimas	A redução do metabolismo leva ao prolongamento das meias-vidas, se o Vd permanece o mesmo
Peso corporal total	Redução	Pensar na base de mg/kg
Sensibilidade dos receptores	Pode haver aumento	Efeito maior

Vd: Volume de distribuição.
De Guttmacher LB. *Concise Guide to Somatic Therapies in Psichiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1988:126, com permissão.

ciada a um pequeno risco de malformação de Ebstein, uma anormalidade grave do desenvolvimento cardíaco.

A administração de medicamentos antipsicóticos durante ou perto do parto pode ocasionar sedação neonatal e depressão respiratória, possivelmente necessitando do apoio mecânico de um respirador, ou dependência física do medicamento, requerendo desintoxicação e tratamento da síndrome de abstinência.

Praticamente todos os psicotrópicos são secretados no leite materno.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal. Indivíduos com insuficiência hepatocelular de qualquer causa, inclusive cirrose, hepatite, distúrbios metabólicos e obstrução de ductos biliares, estão em risco de acumular concentrações elevadas de medicamentos metabolizados pelo fígado. Os medicamentos que são eliminados pelos rins podem se acumular em concentrações tóxicas em pessoas com insuficiência renal de qualquer causa, incluindo aterosclerose, nefrose, nefrite, doenças infiltrativas e obstrução do fluxo urinário. Insuficiência hepatocelular ou renal exige a administração de dosagem reduzida, geralmente metade da dose recomendada para pessoas sadias. Os clínicos devem estar particularmente atentos a sinais e sintomas de efeitos medicamentosos adversos em pacientes com doença hepática ou renal. Se disponível, o monitoramento das concentrações plasmáticas do medicamento pode auxiliar na orientação dos ajustes de dose.

Pacientes com outras doenças sistêmicas. As doenças sistêmicas devem ser excluídas como causa de sintomas psiquiátricos. As considerações relativas à administração de psicotrópicos em pacientes com doenças sistêmicas incluem um aumento potencial da sensibilidade a efeitos adversos, aumento ou redução do metabolismo e excreção do fármaco e interação com outros medicamentos. Como em crianças e pacientes geriátricos, a prática clínica mais razoável é iniciar com uma dose pequena, aumentá-la lentamente e ficar atento tanto aos efeitos clínicos quanto aos adversos. Cuidados especiais são necessários com potenciais interações medicamentosas. Pacientes com diabetes, por exemplo, não devem ser tratados com medicamentos como mirtazapina ou olanzapina, que apresentam risco de aumento de peso, ou como olanzapina ou valproato, que causam resistência à insulina. Os pacientes com doenças convulsivas não devem receber bupropiona, maprotilina ou clomipramina, pois elas reduzem o limiar convulsivo.

Monitoramento laboratorial

Para os medicamentos psicotrópicos utilizados com mais frequência, não são necessários exames de rotina. Contudo, complicações sérias de tratamento com certos medicamentos podem ser prevenidas por meio do monitoramento laboratorial, tanto das concentrações plasmáticas do medicamento como de indicadores laboratoriais de disfunção de certos órgãos. Com exceção dos medicamentos que necessitam de monitoração, os testes de laboratório e o monitoramento terapêutico do sangue devem ter por base as circunstâncias clínicas. Tratamentos com lítio e clozapina necessitam de monitoramento contínuo. Dado o aumento no uso combinado de medicamentos antidepressivos e antipsicóticos atípicos, é prudente obter um eletrocardiograma (ECG) que sirva para referência e acompanhamento. Informações adicionais sobre o monitoramento podem ser encontradas na seção específica em que o medicamento é discutido.

2

Agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores α_1-adrenérgicos: clonidina, guanfacina, prazosina e ioimbina

A clonidina foi desenvolvida inicialmente como um medicamento anti-hipertensivo devido a seus efeitos noradrenérgicos. É um agonista dos receptores α_2-adrenérgicos e reduz a noradrenalina plasmática, sendo estudado em várias doenças psiquiátricas e neurológicas, que incluem o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), os transtornos de tique, os transtornos de abstinência de álcool e opioides e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Sua utilização é um pouco limitada, devido à sedação e à hipotensão que comumente causa; em crianças, sua limitação se deve aos efeitos cardíacos. A guanfacina,* outro agonista dos receptores α_2-adrenérgicos, é usada preferencialmente devido à sua afinidade diferencial por certos subtipos de receptores α_2-adrenérgicos, que resulta em menos sedação e hipotensão. Contudo, há menos estudos clínicos da guanfacina do que da clonidina.

A prazosina, um antagonista dos receptores α_1-adrenérgicos, tem mostrado benefícios no tratamento de transtorno do sono associado a TEPT.

CLONIDINA E GUANFACINA

Ações farmacológicas

A clonidina e a guanfacina são bem absorvidas no trato gastrintestinal e atingem o pico dos níveis plasmáticos em 1 a 3 horas após sua administração oral. A meia-vida da clonidina é de 6 a 20 horas; e a da guanfacina, de 10 a 30 horas.

Os efeitos agonistas desses medicamentos sobre os receptores α_2-adrenérgicos pré-sinápticos nos núcleos simpáticos do cérebto levam à redução da quantidade de noradrenalina liberada nos terminais nervosos pré-sinápticos. Isso, em geral, serve para reajustar o tônus simpático do organismo a um nível mais baixo e reduzir a agitação.

Indicações terapêuticas

Há uma experiência consideravelmente maior em psiquiatria clínica com a clonidina do que com a guanfacina. O recente interesse pelo uso da guanfacina para as mesmas indicações que respondem à clonidina concentra-se em sua meia-vida mais longa e relativa falta de efeitos sedativos.

* N. de R. T.: Não comercializada no Brasil.

Abstinência de opioides, álcool, benzodiazepínicos ou nicotina. A clonidina e a guanfacina são eficientes na redução dos sintomas autonômicos da supressão rápida de opioides (p. ex., hipertensão, taquicardia, dilatação das pupilas, sudorese, lacrimejamento e rinorreia), mas não das sensações subjetivas associadas. A administração da clonidina (0,1 a 0,2 mg duas a quatro vezes por dia) é iniciada antes da desintoxicação, sendo, então, reduzida gradualmente em uma a duas semanas (Tab. 2.1).

A clonidina e a guanfacina podem reduzir os sintomas de abstinência do álcool e dos benzodiazepínicos, inclusive a ansiedade, a diarreia e a taquicardia. Elas podem minimizar os sintomas de fissura, ansiedade e irritabilidade da abstinência da nicotina. A formulação da clonidina em adesivo transdérmico* está associada a uma melhor adesão a longo prazo para os propósitos de desintoxicação do que a formulação em comprimidos.

Transtorno de Tourette. A clonidina e a guanfacina são medicamentos eficientes no tratamento desse transtorno. A maioria dos clínicos inicia o tratamento com os antagonistas-padrão dos receptores de dopamina (ARDs), haloperidol e pimozida, e os antagonistas de serotonina e dopamina (ASDs), risperidona e olanzapina. Contudo, se estiver preocupado com os efeitos adversos desses medi-

TABELA 2.1
Protocolos de clonidina via oral para a desintoxicação de opioides

Clonidina 0,1-0,2 mg via oral 4 vezes ao dia; suspender se PA sistólica < 90 mmHg ou se bradicardia; estabilizar por 2-3 dias, então reduzir gradualmente em 5-10 dias

OU

Clonidina 0,1-0,2 mg via oral a cada 4-6 horas, conforme necessário para sinais ou sintomas de abstinência; estabilizar por 2-3 dias, então reduzir gradualmente em 5-10 dias

OU

Dose-teste com clonidina 0,1-0,2 mg via oral ou sublingual (para pacientes que pesam mais de 90 kg), verificar a PA após 1 hora. Se PA diastólica > 70 mmHg e sem sintomas de hipotensão, iniciar o tratamento como a seguir:

Peso (kg)	Número de adesivos de clonidina
< 50	1 adesivo
50-70	2 adesivos
70-90	2 adesivos
> 90	2 adesivos

OU

Dose-teste de clonidina oral 0,1 mg; verificar a PA após 1 hora (se PA sistólica < 90 mmHg, não administrar o adesivo)
Colocar 2 adesivos de clonidina TTS-2 (ou 3 adesivos se o paciente pesar > 68 kg) no tronco em área sem pelos; então,
Pelas primeiras 23 horas após a aplicação do adesivo, administrar clonidina via oral 0,2 mg a cada 6 horas; a seguir,
Pelas 24 horas seguintes, administrar clonidina 0,1 mg a cada 6 horas
Trocar os adesivos semanalmente
Após 2 semanas de 2 adesivos, mudar para 1 adesivo (ou 2 adesivos se o paciente pesar > 68 kg)
Após 1 semana de 1 adesivo, interromper os adesivos

PA: pressão arterial; TTS: através da pele.
De American Society of Addiction Medicine. Detoxification: Principles and Protocols. In: *The Principles Update Series: Topics in Addiction Medicine*, section 11. American Society of Addiction, 1997, com permissão.

* N. de R. T.: Apresentação farmacológica não disponível no Brasil até o momento.

camentos, o médico pode iniciar o tratamento com a clonidina ou a guanfacina. A quantidade inicial da clonidina para uma criança é de 0,05 mg por dia, que pode ser aumentada para 0,3 mg por dia em doses divididas. São necessários três meses antes que seus efeitos benéficos sejam observados no transtorno de Tourette. Têm sido relatadas taxas de resposta de até 70%.

Outros transtornos de tiques. A clonidina e a guanfacina reduzem a frequência e a gravidade dos tiques, com ou sem sintomas comórbidos de TDAH.

Hiperatividade e agressão em crianças. A clonidina e a guanfacina podem ser alternativas úteis para o tratamento do TDAH. São utilizadas em lugar dos simpatomiméticos e antidepressivos, que podem produzir piora paradoxal da hiperatividade em algumas crianças com deficiência mental, agressão ou manifestações do espectro do autismo. Elas podem melhorar o estado de humor e a adaptação social e reduzir o nível de atividade. Algumas crianças comprometidas podem responder favoravelmente à clonidina, enquanto outras podem ficar simplesmente sedadas. A dose inicial é 0,05 mg por dia, que pode ser aumentada para 0,3 mg por dia de modo fracionado. A eficácia da clonidina e da guanfacina para o controle da hiperatividade e da agressão, por vezes, diminui após vários meses de uso.

A clonidina e a guanfacina podem ser combinadas com o metilfenidato ou a dextroanfetamina para tratar a hiperatividade e a desatenção, respectivamente. Há um pequeno número de casos de morte súbita em crianças que usavam clonidina com metilfenidato; contudo, não foi demonstrado conclusivamente que esses medicamentos contribuíram para o fato. Os clínicos devem explicar à família que a eficácia e a segurança dessa combinação não foram pesquisadas em ensaios controlados. É recomendada avaliação cardiovascular periódica, incluindo sinais vitais e eletrocardiograma (ECG), se tal associação medicamentosa for utilizada.

Transtorno de estresse pós-traumático. Exacerbações agudas do TEPT podem estar associadas a sintomas hiperadrenérgicos, como hiperativação, resposta excessiva de sobressalto, insônia, pesadelos vívidos, taquicardia, agitação, hipertensão e sudorese. Esses sintomas podem responder à clonidina ou – especialmente para a melhora durante a noite – à guanfacina.

Outros transtornos. Outras indicações potenciais para a clonidina incluem transtornos de ansiedade (transtorno de pânico, fobias, transtorno obsessivo-compulsivo [TOC] e transtorno de ansiedade generalizada) e mania, a qual pode ser sinérgica com o uso do lítio ou da carbamazepina. Relatos empíricos observaram a eficácia da clonidina na esquizofrenia e na discinesia tardia. Um adesivo com clonidina reduz a hipersalivação e a disfagia causadas pela clozapina. O uso da clonidina em baixas doses tem-se mostrado eficiente em transtornos da percepção persistentes induzidos por alucinógenos.

Precauções e reações adversas

Os efeitos adversos mais comuns associados à clonidina são boca e olhos secos, fadiga, sedação, tonturas, náuseas, hipotensão e constipação, que levam à interrupção do tratamento em cerca de 10% dos casos. Algumas pessoas também experimentam disfunção sexual. É possível ocorrer desenvolvimento de tolerância aos efeitos colaterais. Um perfil similar de eventos adversos, mas mais leve, é observado com a guanfacina, especialmente em doses de 3 mg ou mais por dia. A clonidina e a guanfacina não devem ser ingeridas por adultos com pressão arterial (PA) abaixo de 90/60 mmHg ou com arritmias cardíacas, em especial bradicardia. O surgimento de bradicardia exige a interrupção gradativa do medicamento. A clonidina, em particular, está associada a sedação, e, em regra, não há desenvolvimento de tolerância para esse efeito colateral. Eventos adversos incomuns do sistema nervoso central (SNC) incluem insônia, ansiedade e depressão; efeitos colaterais raros do SNC envolvem sonhos vívidos, pesadelos e alucinações. A retenção de líquidos associada ao tratamento com clonidina pode ser tratada com diuréticos.

A formulação da clonidina em adesivo transdérmico pode causar irritação local da pele, que pode ser reduzida ao mínimo pelo rodízio dos locais de aplicação.

Overdose. Pessoas que ingerem doses excessivas de clonidina podem apresentar coma e pupilas contraídas, sintomas similares aos de uma *overdose* de opioides. Outro sintoma é a redução da PA, do pulso e da frequência respiratória. A *overdose* de guanfacina produz uma versão mais branda desses sintomas. A clonidina e a guanfacina devem ser evitadas durante a gestação e a lactação. Pessoas idosas são mais sensíveis ao medicamento do que adultos jovens. As crianças são suscetíveis aos mesmos efeitos adversos dos adultos.

Abstinência. A interrupção abrupta da clonidina pode causar ansiedade, inquietação, sudorese, tremor, dor abdominal, palpitações, cefaleia e um aumento drástico da PA. Esses sintomas podem aparecer cerca de 20 horas após a última dose e também podem ser observados se uma ou duas doses são omitidas. Um conjunto semelhante de sintomas ocasionalmente ocorre dois a quatro dias após a interrupção da guanfacina, mas o curso habitual é um retorno gradual à linha de base da PA em dois a quatro dias. Devido à possibilidade de haver sintomas de descontinuação, as doses de clonidina e de guanfacina devem ser reduzidas lentamente.

Interações medicamentosas

A clonidina e a guanfacina causam sedação especialmente no início do tratamento e quando administradas com outras substâncias depressoras do SNC, como os barbitúricos, o álcool e os benzodiazepínicos. Deve-se considerar o potencial para os efeitos sedativos adicionais, e talvez seja necessária a redução da dose em pacientes que utilizam agentes que interferem na condução dos nodos atrioventricular e sinusal, como os betabloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio e os digitálicos. Essa combinação aumenta o risco de bloqueio atrioventricular e bradicardia. A clonidina não deve ser administrada com antidepressivos tricíclicos (ADTs), pois estes podem inibir os efeitos hipotensores dela.

Interferências laboratoriais

Não há interferências laboratoriais conhecidas associadas ao uso da clonidina ou da guanfacina.

Dosagem e diretrizes clínicas

A clonidina está disponível em comprimidos de 0,1, 0,2 e 0,3 mg. A dose de início típica é 0,1 mg por via oral, duas vezes ao dia, podendo ser aumentada em 0,1 mg por dia até o nível apropriado (até 1,2 mg por dia). A clonidina precisa sempre ser reduzida gradativamente quando é interrompida, a fim de evitar hipertensão de rebote, que pode ocorrer em cerca de 20 horas após a última dose. Uma formulação transdérmica semanal de clonidina está disponível nas doses de 0,1, 0,2 e 0,3 mg por dia. A dose de início habitual é um adesivo de 0,1 mg/dia, que é trocado a cada semana para adultos e a cada cinco dias para crianças; a dose pode ser aumentada, se necessário, a cada uma a duas semanas. A transição da formulação oral para a transdérmica deve ser realizada de forma gradariva, sobrepondo-as por três a quatro dias.

A guanfacina está disponível em comprimidos de 1 e 2 mg. A dose de início típica é 1 mg ao deitar, podendo ser aumentada para 2 mg ao deitar após três a quatro semanas, se necessário. Independentemente da indicação para a qual a clonidina ou a guanfacina estiverem sendo utilizadas, o medicamento deve ser suspenso se o indivíduo ficar hipotenso (PA abaixo de 90/60 mmHg). Recentemente, foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) uma preparação de liberação lenta de guanfacina (XR).

IOIMBINA

A ioimbina é um antagonista dos receptores α_2-adrenérgicos utilizada para tratar tanto a disfunção sexual idiopática quanto a induzida por medicamentos. Atualmente, o sildenafil e seus congêneres (ver Cap. 25) e o alprostadil são considerados mais eficazes para essa indicação do que a ioimbina. A ioimbina é derivada do alcaloide encontrado na *Rubaceae* e em árvores correlatas e na planta *Rauwolfia serpentina*.

Ações farmacológicas

A ioimbina é absorvida irregularmente após a administração oral, com biodisponibilidade variando de 7 a 87%. O metabolismo de primeira passagem pelo fígado é extenso, e ela afeta o sistema nervoso autonômico simpatomimético, aumentando as concentrações plasmáticas da noradrenalina. Sua meia-vida é de 0,5 a 2 horas. Clinicamente, a ioimbina produz aumento do tônus parassimpático (colinérgico).

Indicações terapêuticas

A ioimbina tem sido utilizada para tratar a disfunção erétil. A ereção está relacionada à atividade colinérgica e ao bloqueio α_2-adrenérgico, que, teoricamente, resultam em aumento do influxo sanguíneo para o pênis, redução do fluxo sanguíneo para fora do pênis ou ambos. Há relatos de que a ioimbina auxilia na neutralização da perda do desejo sexual e da inibição orgásmica causadas por alguns antidepressivos serotonérgicos (p. ex., os inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRSs]). Em mulheres, a ioimbina não se mostrou útil para essas indicações.

Precauções

Os efeitos colaterais da ioimbina incluem ansiedade, aumento da PA e da frequência cardíaca, aumento da atividade psicomotora, irritabilidade, tremor, cefaleia, rubor da pele, tontura, polaciúria, náuseas, vômitos e sudorese. Pacientes com transtorno de pânico exibem sensibilidade aumentada à ioimbina e experimentam aumento da ansiedade, da PA e do 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) plasmático.

A ioimbina deve ser utilizada com cuidado em pacientes do sexo feminino e não deve ser utilizada naqueles com doença renal, cardiopatia, glaucoma ou com história de úlcera gástrica ou duodenal.

Interações medicamentosas

A ioimbina bloqueia o efeito da clonidina, da guanfacina e de outros agonistas de receptores α_2.

Interferências laboratoriais

Não há interferências laboratoriais conhecidas associadas à ioimbina.

Dosagem e diretrizes clínicas

A ioimbina encontra-se disponível em comprimidos de 5,4 mg. Sua dosagem no tratamento do transtorno erétil é de aproximadamente 18 mg ao dia, administrados em doses que variam de 2,7 a 5,4 mg três vezes ao dia. No caso de efeitos adversos significativos, a dose deve primeiro ser reduzida e, a seguir, aumentada gradativamente. A ioimbina deve ser utilizada criteriosamente em pacientes psiquiátricos, porque pode haver um efeito adverso sobre seu estado mental. Visto que ela não tem eventos adversos consistentes sobre a disfunção erétil, seu uso ainda é controverso. Os inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) são os medicamentos preferidos para essa condição.

PRAZOSINA

A prazosina é um derivado da quinazolina e pertence a uma nova classe química de anti-hipertensivos. É um antagonista dos receptores α_1-adrenérgicos, diferentemente dos medicamentos antes mencionados, que são α_2-bloqueadores.

Ações farmacológicas

O mecanismo exato da ação hipotensiva da prazosina é desconhecido, particularmente seu modo de supressão de pesadelos. Esse medicamento causa a diminuição da resistência periférica total, relacionada a sua ação antagonista aos receptores α_1-adrenérgicos, e a redução da PA nas posições em pé e em decúbito dorsal, com

efeito mais evidente na PA diastólica. Após sua administração oral, as concentrações no plasma humano alcançam um pico de aproximadamente 3 horas, com meia-vida plasmática de 2 a 3 horas. Esse medicamento apresenta forte ligação com as proteínas plasmáticas. Não foi observada tolerância no tratamento de longa duração.

Ação terapêutica

A prazosina é utilizada em psiquiatria para suprimir pesadelos, principalmente os associados a TEPT.

Precauções e reações adversas

Durante os ensaios clínicos e as experiências subsequentes de comercialização, as reações mais frequentes foram tontura (10,3%), cefaleia (7,8%), sonolência (7,6%), desânimo (6,9%), fraqueza (6,5%), palpitações (5,3%) e náuseas (4,9%). Na maioria dos casos, os efeitos colaterais desapareceram com a continuação do tratamento ou foram tolerados sem qualquer diminuição da dose do medicamento. A prazosina não deve ser usada por lactantes, nem gestantes.

Interações medicamentosas

Não há relatos de interações medicamentosas adversas.

Interferências laboratoriais

Não há relatos sobre interferências laboratoriais.

Dosagem e diretrizes clínicas

Esse medicamento é fornecido em cápsulas de 1, 2 e 5 mg e em *spray* nasal.* As doses terapêuticas mais comuns variam de 6 a 15 mg diários, administrados em quantidades fracionadas; doses superiores a 20 mg não aumentam sua eficácia. Quando um diurético ou outro agente anti-hipertensivo são acrescidos ao tratamento, a dose de prazosina deve ser reduzida a 1 ou 2 mg três vezes ao dia, e, a seguir, o medicamento deve ser suspenso. O uso concomitante de um inibidor da PDE-5 pode resultar em efeitos adicionais de redução da PA e hipotensão sintomática. Portanto, o tratamento com esse inibidor deve ser iniciado em sua menor dose em pacientes que fazem uso de prazosina.

A Tabela 2.2 fornece um resumo dos agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos utilizados em psiquiatria.

* N. de R. T.: No Brasil, somente a apresentação em cápsulas é comercializada e nas dosagens de 1, 2 e 4 mg.

TABELA 2.2
Agonistas dos receptores α_2-adrenérgicos utilizados em psiquiatria[a]

Medicamento	Preparações	Dose inicial em crianças	Variação típica da dosagem infantil	Dose inicial típica para adultos	Dose típica em adultos
Comprimidos de clonidina	0,1, 0,2, 0,3 mg	0,05 mg/dia	Comprimidos de até 0,3 mg/dia em doses divididas	0,1-0,2 mg 2-4 vezes ao dia (0,2-0,8 mg/dia)	0,3-1,2 mg/dia 2-3 vezes/dia (dose máxima 1,2 mg/dia)
Sistema de clonidina transdérmica	0,1, 0,2, 0,3 mg/dia	0,05 mg/dia	Adesivos de até 0,3 mg/dia durante 5 dias (dose máxima 0,5 mg/dia durante 5 dias)	0,1 mg/dia durante 7 dias	Adesivos de 0,1 mg/dia por semana (0,6 mg/dia durante 7 dias)
Guanfacina	Comprimidos de 1-2 mg	1 mg/dia ao deitar	1-2 mg/dia ao deitar (dose máxima de 3 mg/dia)	1 mg/dia ao deitar	1-2 mg/dia ao deitar (dose máxima 3 mg/dia)

[a]As doses para indicações clínicas, como hipertensão, variam.

3

Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos

Devido à inervação de muitos órgãos e vasos periféricos pela parte simpática da divisão autonômica do sistema nervoso, suas funções são basicamente controladas, em parte, por uma das duas principais classes de receptores adrenérgicos, os receptores α (discutidos no Cap. 2, sobre agonistas dos receptores α-adrenérgicos) e os receptores β. Além disso, esses receptores são subdivididos com base em sua ação e localização, sendo encontrados tanto perifericamente como no sistema nervoso central (SNC). Pouco depois de o propranolol ter sido introduzido no traramento de condições cardíacas, ocorreram relatos de que esse medicamento também é útil para tratar a agitação, e seu uso propagou-se rapidamente na psiquiatria. Os cinco antagonistas dos receptores β-adrenérgicos de uso mais comum em psiquiatria são: propranolol, nadolol, metoprolol, pindolol e atenolol.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos diferem com relação a lipofilia, rotas metabólicas, seletividade para receptores β e meias-vidas (Tab. 3.1). A absorção dos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos pelo trato gastrinrestinal é variável. Os agentes mais solúveis em lipídeos (i.e, que são lipofílicos) têm mais probabilidade de cruzar a barreira hematencefálica e penetrar no cérebro; os menos lipofílicos apresentam menos probabilidade. Quando são desejados efeitos sobre o SNC, um medicamento lipofílico é preferível; quando são almejadas somente ações periféricas, um agente menos lipofílico é mais indicado.

O propranolol, o nadolol, o pindolol e o labetalol* têm essencialmente a mesma potência tanto sobre os receptores β_1 como sobre os β_2, enquanto o metoprolol e o atenolol têm maior afinidade pelos receptores β_1 do que pelos β_2. A relativa seletividade β_1 confere menos efeitos pulmonares e vasculares a esses medicamentos, embora devam ser utilizados com cuidado em pessoas asmáticas, porque exercem alguma atividade sobre os receptores β_2.

O pindolol apresenta efeitos simpatomiméticos além de sua ação antagonista dos receptores β, o que tem permitido sua utilização para potencializar os antidepressivos. O pindolol, o propranolol e o nadolol têm alguma atividade antagonista nos receptores 5-HT_{1A}.

* N. de R. T.: O labetalol não está disponível para comercialização no Brasil.

TABELA 3.1
Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos utilizados em psiquiatria

Medicamento	Categoria gestacional	Ligação proteica (%)	Lipofílico	ASI	Metabolismo	Seletividade de receptores	Meia-vida (h)	Dose inicial típica (mg)	Dose máxima típica (mg)
Atenolol	D	6-16	Não		Renal	$\beta_1 > \beta_2$	6-9	50 1x/dia	50-100 1x/dia
Metoprolol	C	5-10	Sim		Hepático	$\beta_1 > \beta_2$	3-4	50 2x/dia	75-150 2x/dia
Nadolol	C	30	Não		Renal	$\beta_1 = \beta_2$	14-24	40 1x/dia	80-240 1x/dia
Propranolol	C	> 90	Sim		Hepático	$\beta_1 = \beta_2$	3-6	10-20 2-3x/dia	80-140 3x/dia
Pindolol	B	40	Sim	Mínima	Hepático	$\beta_1 > \beta_2$	3-4	5 3-4x/dia	60 2-3x/dia

ASI: atividade simpatomimética intrínseca.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Transtornos de ansiedade

O propranolol é útil para o tratamento da fobia social, principalmente para a ansiedade de desempenho (p. ex., a ansiedade incapacitante antes de uma *performance* musical). Há dados disponíveis também sobre sua utilização nos transtornos de pânico, de estresse pós-traumático (TEPT) e de ansiedade generalizada. Na fobia social, a abordagem comum de tratamento é administrar 10 a 40 mg de propranolol 20 a 30 minutos antes da situação desencadeadora de ansiedade. Os indivíduos podem fazer um teste com um dos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos antes de utilizá-lo em uma situação desencadeadora de ansiedade, para evitarem a experimentação de algum efeito adverso do medicamento ou da dosagem. Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos podem obnubilar a cognição em certos indivíduos. Além disso, são menos eficazes para o tratamento do transtorno de pânico do que os benzodiazepínicos ou os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs).

Tremor postural induzido pelo lítio

Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos são benéficos no tremor postural induzido por lítio e outros medicamentos, como, por exemplo, antidepressivos tricíclicos (ADTs) e valproato. A abordagem inicial para esse transtorno do movimento inclui diminuir a dose do lítio, eliminar fatores agravantes, como a cafeína, e administrar o lítio na hora de dormir. Contudo, se essas intervenções forem inadequadas, o propranolol, na faixa de 20 a 160 mg por dia, administrado em duas ou três doses, em geral é eficaz para o tratamento do tremor postural induzido pelo lítio.

Acatisia aguda induzida por neurolépticos

Muitos estudos têm demonstrado que os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos podem ser eficazes no tratamento da acatisia aguda induzida por neurolépticos. A maioria dos clínicos acredita que eles sejam mais eficientes para essa indicação do que os anticolinérgicos ou os benzodiazepínicos. Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos não são eficazes no tratamento de transtornos do movimento induzidos por neurolépticos, como a distonia aguda e o parkinsonismo.

Agressão e comportamento violento

Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos podem ser eficazes na redução de diversas manifestações agressivas e violentas em indivíduos com transtornos do controle dos impulsos, esquizofrenia e agressividade associada a lesões cerebrais, como traumatismos, tumores, lesão anóxica, encefalite, dependência de álcool e doenças degenerativas (p. ex., coreia de Huntington).

Abstinência de álcool

Há relatos de que o propranolol é útil como coadjuvante dos benzodiazepínicos, mas não como agente isolado no tratamento da abstinência de álcool. É sugerido o seguinte esquema de dosagem: não usar propranolol com uma frequência cardíaca abaixo de 50 bpm, 50 mg de propranolol para uma frequência cardíaca entre 50 e 79 bpm e 100 mg do medicamento para uma frequência cardíaca de 80 bpm ou mais.

Potencialização de antidepressivos

O pindolol tem sido utilizado para potencializar e acelerar os efeitos antidepressivos de ISRSs, dos agentes tricíclicos e da eletroconvulsoterapia. Pequenos estudos têm demonstrado que o pindolol, quando administrado no início do tratamento antidepressivo, pode encurtar as duas a quatro semanas habituais de latência da resposta aos antidepressivos em vários dias. Como os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos podem induzir depressão em algumas pessoas, as estratégias de potencialização com esses medicamentos necessitam ser mais bem esclarecidas em ensaios controlados.

Outros transtornos

Diversos relatos de casos e estudos controlados apresentaram dados indicando que os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos podem ter um benefício modesto em indivíduos com esquizofrenia ou sintomas maníacos. Esse agentes também têm sido utilizados em alguns pacientes com gagueira (Tab. 3.2).

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos são contraindicados para pacientes com asma, diabetes insulino-dependente, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular significativa, angina persistente e hipertireoidismo. A contraindicação em diabéticos deve-se ao fato de esses medicamentos antagonizarem a resposta fisiológica normal à hipoglicemia. Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos

TABELA 3.2
Utilização psiquiátrica dos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos

Definidamente eficazes
Ansiedade de desempenho
Tremor induzido pelo lítio
Acatisia induzida por neurolépticos
Provavelmente eficazes
Tratamento adjuvante na abstinência de álcool e em outros transtornos relacionados a substâncias
Tratamento adjuvante para comportamento agressivo ou violento
Possivelmente eficazes
Potencialização antipsicótica
Potencialização antidepressiva

podem piorar os defeitos da condução atrioventricular (AV), produzindo bloqueio AV completo e morte. Se o clínico decidir que a relação risco-benefício justifica a tentativa de um antagonista dos receptores β-adrenérgicos em um indivíduo com uma dessas condições clínicas coexistente, um agente β_1-seletivo deve ser a primeira escolha. Todos os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos atualmente disponíveis são excretados no leite materno e devem ser administrados com cuidado em lactantes.

Os efeitos adversos mais comuns dos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos são hipotensão e bradicardia. Em pessoas sob risco para esses efeitos adversos, uma dose-teste de 20 mg por dia de propranolol pode ser administrada para avaliar a reação ao medicamento. Depressão tem sido associada a antagonistas dos receptores β lipofílicos, como o propranolol, mas essa é provavelmente uma situação rara. Náuseas, vômitos, diarreia e constipação também podem ser causados pelo tratamento com esses agentes. Efeitos colaterais graves do SNC (p. ex., agitação, confusão e alucinações) são raros. A Tabela 3.3 lista os efeitos adversos prováveis dos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante de propranolol produz aumento das concentrações plasmáticas de antipsicóticos, anticonvulsivantes, teofilina e levotiroxina. É possível que outros antagonistas dos receptores β-adrenérgicos tenham efeitos similares. Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos que são eliminados pelos rins podem ter ações semelhantes sobre medicamentos que também sejam eliminados pela via renal. Os barbitúricos, a fenitoína e a nicotina aumentam a eliminação dos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos metabolizados pelo fígado. Vários relatos associaram crises hipertensivas e bradicardia à coadministração de antagonistas dos receptores β-adrenérgicos e inibidores da monoaminoxidase [IMAOs]. Pode ocorrer depressão da contratilidade do miocárdio e da condução do nodo AV com a administração concomitante de um antagonista dos receptores β-adrenérgicos e inibidores dos canais de cálcio.

TABELA 3.3
Efeitos adversos e toxicidade dos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos

Cardiovasculares
Hipotensão
Bradicardia
Insuficiência cardíaca congestiva (em pacientes com função miocárdica comprometida)
Respiratórios
Asma (risco menor com os medicamentos β_1-seletivos)
Metabólicos
Piora da hipoglicemia em diabéticos em uso de insulina ou agentes orais
Gastrintestinais
Náuseas
Diarreia
Dor abdominal
Função sexual
Impotência
Neuropsiquiátricos
Prostração
Fadiga
Disforia
Insônia
Pesadelos vívidos
Depressão (rara)
Psicose (rara)
Outros (raros)
Fenômeno de Raynaud
Doença de Peyronie
Síndrome de abstinência
Rebote causando piora da angina de peito preexistente quando os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos são interrompidos

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos não interferem nos testes de laboratório habituais.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

O propranolol encontra-se disponível em comprimidos de 10, 20, 40, 60, 80 e 90 mg; em soluções de 4, 8 e 80 mg/mL; e em cápsulas de liberação prolongada de 60, 80, 120 e 160 mg. O nadolol encontra-se disponível em comprimidos de 20, 40, 80, 120 e 160 mg. O pindolol está disponível em comprimidos de 5 e 10 mg. O metoprolol encontra-se disponível em comprimidos de 50 e 100 mg e em comprimidos de liberação prolongada de 50, 100 e 200 mg. O atenolol é encontrado em comprimidos de 25, 50 e 100 mg. O acebutolol encontra-se disponível em cápsulas de 200 e 400 mg.*

Para o tratamento de transtornos crônicos, a administração do propranolol, em geral, é iniciada com 10 mg via oral três vezes ao dia ou 20 mg via oral duas vezes ao dia. A dose pode ser aumentada em 20 a 30 mg por dia até que o efeito terapêutico comece a aparecer e deve ser mantida na faixa apropriada para o transtorno em tratamento. O tratamento de comportamento agressivo por vezes necessita de doses de até 80 mg por dia, e os efeitos terapêuticos podem não ser observados até que o indivíduo tenha recebido a dose máxima por quatro a oito semanas. Para o tratamento de fobia social, principalmente a ansiedade de desempenho, os pacientes devem ingerir 10 a 40 mg de propranolol 20 a 30 minutos antes da atividade que pretendem desempenhar.

O pulso e a PA devem ser medidos regularmente, e o medicamento deve ser suspenso se a frequência do pulso estiver abaixo de 50 bpm ou se a PA sistólica estiver abaixo de 90 mmHg. O medicamento deve ser interrompido temporariamente na presença de tonturas graves, ataxia ou sibilos. O tratamento com antagonistas dos receptores β-adrenérgicos nunca deve ser interrompido abruptamente. A dosagem do propranolol deve ser reduzida de modo gradativo em 60 mg por dia até que a dose de 60 mg por dia seja atingida; após, ele deve ser reduzido gradativamente em 10 a 20 mg por dia a cada três ou quatro dias.

* N. de R. T.: No Brasil, as apresentações disponíveis são as seguintes: a) propanolol: 10, 40 e 80 mg; b) nadolol: 40 e 80 mg; c) pindolol: 5 e 10 mg; d) metoprolol: 100 mg; e) atenolol: 25, 50 e 100 mg. O acetobutol não é comercializado no Brasil.

4

Anticolinérgicos e amantadina

Os medicamentos anticolinérgicos bloqueiam as ações da atropina. Na prática clínica da psiquiatria, esses fármacos são utilizados principalmente como tratamento para transtornos do movimento induzidos por medicamentos, sobretudo o parkinsonismo induzido por neurolépticos, a distonia aguda induzida por neurolépticos e o tremor postural induzido por medicações. A amantadina é utilizada especialmente para o tratamento de transtorno do movimento induzido por medicamentos, como o parkinsonismo induzido por neurolépticos. É indicada também como agente antiviral na profilaxia e no tratamento de infecção por *influenza* A.

ANTICOLINÉRGICOS

Ações farmacológicas

Todos os medicamentos anticolinérgicos são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal (GI) após a administração oral e são suficientemente lipofílicos para penetrar no sistema nervoso central (SNC). O triexifenidil e a benztropina atingem o pico de concentração plasmática em 2 a 3 horas após a administração oral e têm uma duração de ação de 1 a 12 horas. A benztropina é absorvida de forma igualmente rápida pela via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV); a administração IM é preferida em virtude de seu baixo risco de reações adversas.

Os seis medicamentos anticolinérgicos listados neste capítulo (Tab. 4.1) bloqueiam os receptores muscarínicos de acetilcolina, e a benztropina também tem alguns efeitos anti-histamínicos. Nenhum dos anticolinérgicos disponíveis exerce qualquer efeito nos receptores nicotínicos de acetilcolina. Desses seis medicamentos, o triexifenidil é o mais estimulante, talvez atuando por meio de neurônios dopaminérgicos, e a benztropina é a menos estimulante, sendo, dessa forma, a menos associada a potencial para abuso.

Indicações terapêuticas

A principal indicação dos anticolinérgicos na prática psiquiátrica é para *parkinsonismo induzido por neurolépticos*, caracterizado por tremor, rigidez, o sinal da "roda denteada", bradicinesia, sialorreia, postura encurvada para frente e pernas inquietas. Todos os anticolinérgicos disponíveis são igualmente eficazes no tratamento dos sintomas parkinsonianos. O parkinsonismo induzido por neurolépticos é mais comum em idosos e é observado com mais frequência com antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs) de alta potência, como, por exemplo, o haloperidol. O início dos sintomas geralmente ocorre após duas a três semanas de tratamento. A incidência do parkinsonismo induzido por neurolépticos é significativamente

mais baixa com os novos medicamentos antipsicóticos da classe dos antagonistas de serotonina e dopamina (ASDs).

Outra indicação dos anticolinérgicos é para o tratamento da *distonia aguda induzida por neurolépticos*, que é mais comum em homens jovens. Essa condição geralmente ocorre cedo durante o curso do tratamento, está associada ao uso de ARDs de alta potência (p. ex., o haloperidol) e costuma afetar os músculos do pescoço, da língua, da face e do dorso. Os medicamentos anticolinérgicos são eficientes tanto no tratamento das distonias em curto prazo como na profilaxia contra as distonias agudas induzidas por neurolépticos.

A *acatisia* caracteriza-se por sensação subjetiva e objetiva de inquietude, ansiedade e agitação. Embora seja razoável uma tentativa com anticolinérgicos para o tratamento da acatisia aguda induzida por neurolépticos, esses medicamentos em geral não são considerados tão eficazes como os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, os benzodiazepínicos e a clonidina.

Precauções e reações adversas

Os efeitos adversos dos medicamentos anticolinérgicos devem-se ao bloqueio dos receptores muscarínicos de acetilcolina. Esses medicamentos devem ser utilizados com cuidado por pessoas com hipertrofia prostática, retenção urinária e glaucoma de ângulo estreito. Os anticolinérgicos são ocasionalmente empregados como substâncias de abuso devido às suas propriedades moderadas de elevação do estado de humor, principalmente o triexifenidil.

Um dos efeitos adversos mais graves associados à toxicidade dos anticolinérgicos é a intoxicação anticolinérgica, que se caracteriza por *delirium*, coma, convulsões, agitação, alucinações, hipotensão grave, taquicardia supraventricular e manifestações periféricas – rubor, midríase, pele seca, hipertermia e redução dos ruídos dos movimentos intestinais. O tratamento deve iniciar pela interrupção imediata de todos os

TABELA 4.1
Medicamentos anticolinérgicos

Nome genérico	Dose do comprimido	Injetável	Dose oral diária	Dose IM ou IV a curto prazo
Benztropina*	0,5; 1; 2 mg	1 mg/mL	1-4 mg 1 a 3 vezes	1-2 mg
Biperideno	2 mg	5 mg/mL	2 mg 1 a 3 vezes	2 mg
Etopropazina*	10; 50 mg	-	50-100 mg 1 a 3 vezes	-
Orfenadrina	100 mg	30 mg/mL	50-100 mg 3 vezes	60 mg IV administrados em 5 min
Prociclidina*	5 mg	-	2,5-5 mg 3 vezes	-
Triexifenidil	2; 5 mg elixir 2 mg/5 mL	-	2-5 mg 2 a 4 vezes	-

IM: intramuscular; IV: intravenosa.

* N. de R. T.: Não comercializados no Brasil.

medicamentos anticolinérgicos. A síndrome de intoxicação anticolinérgica pode ser diagnosticada e tratada com fisostigmina, um inibidor da anticolinesterase, 1 a 2 mg IV (1 mg a cada 2 minutos) ou IM a cada 30 ou 60 minutos. O tratamento com a fisostigmina deve ser utilizado somente em casos graves e na presença de monitoramento cardíaco de emergência e serviços de suporte cardiovascular disponíveis, porque o agente pode produzir hipotensão grave e broncoconstrição.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas mais comuns ocorrem quando os anticolinérgicos são administrados com psicotrópicos que também têm alta atividade anticolinérgica, como os ARDs, os medicamentos tricíclicos e tetracíclicos e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Muitos outros medicamentos prescritos e preparações vendidas sem receita médica também induzem atividade anticolinérgica significativa. A administração conjunta desses fármacos pode acarretar uma síndrome de intoxicação anticolinérgica potencialmente fatal. Os medicamentos anticolinérgicos também podem retardar o esvaziamento gástrico, reduzindo, assim, a absorção de fármacos que são decompostos no estômago e em geral absorvidos no duodeno (p. ex., a levodopa e os ARDs).

Interferências laboratoriais

Não há interferências laboratoriais conhecidas associadas aos anticolinérgicos.

Dosagem e diretrizes clínicas

Os seis medicamentos anticolinérgicos discutidos neste capítulo estão disponíveis em vários tipos de preparações (ver Tab. 4.1).

Parkinsonismo induzido por neurolépticos. Para o tratamento desse transtorno, é administrado o equivalente a 1 a 3 mg de benztropina uma ou duas vezes por dia. O medicamento anticolinérgico deve ser utilizado por quatro a oito semanas e, então, deve ser retirado para que se avalie se o paciente ainda necessita dele. Os medicamentos anticolinérgicos devem ser reduzidos gradativamente por uma a duas semanas.

O tratamento com anticolinérgicos como profilaxia contra o desenvolvimento do parkinsonismo induzido por neurolépticos em geral não está indicado, já que os sintomas deste, no início, costumam ser moderados e gradativos, permitindo ao clínico iniciar a intervenção somente quando claramente indicada. Contudo, em homens jovens, a profilaxia pode estar indicada, em especial se um ARD de alta potência estiver sendo utilizado. O clínico deve tentar retirar o medicamento antiparkinsoniano em quatro a seis semanas para avaliar se seu uso contínuo é necessário.

Distonia aguda induzida por neurolépticos. Para o tratamento em curto prazo e profilaxia dessa condição, 1 a 2 mg de benztropina ou o equivalente de outro medicamento devem ser administrados por via IM. A dose pode ser repetida em 20 a 30 minutos, se necessário. Se após mais 20 a 30 minutos ainda não houver melhora, um benzodiazepínico (p. ex., 1 mg de lorazepam IM ou IV) deve ser administrado. A distonia laríngea é uma emergência médica que deve ser tratada com benztropina, até 4 mg em 10 minutos, seguida por 1 a 2 mg de lorazepam, administrado lentamente por via IV.

A profilaxia contra as distonias está indicada para pessoas com episódio prévio ou de alto risco (homens jovens usando ARD de alta potência). O tratamento profilático é administrado por quatro a oito semanas e, a seguir, retirado gradativamente em uma a duas semanas para permitir a avaliação da necessidade de seu uso continuado. A utilização profilática de anticolinérgicos em pessoas que necessitam de medicamentos antipsicóticos tem-se tornado cada vez mais discutível devido à disponibilidade dos ASDs, que são relativamente livres de efeitos parkinsonianos.

Acatisia. Conforme mencionado anteriormente, os anticolinérgicos não são os medicamentos de escolha para essa condição. Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos (Cap. 3), e talvez os benzodiazepínicos (Cap. 8) e a clonidina (Cap. 2), são preferíveis e devem ser experimentados inicialmente.

AMANTADINA

A amantadina é um medicamento antiviral usado na profilaxia e no tratamento da *influenza*. Descobriu-se que tem propriedades antiparkinsonianas e atualmente é utilizada para tratar essa condição, bem como as acinesias e outras manifestações extrapiramidais, incluindo os tremores periorais focais ("síndrome do coelho").

Ações farmacológicas

A amantadina é bem absorvida pelo trato GI; após sua administração oral, atinge o pico de concentração plasmática em cerca de 2 a 3 horas, tem meia-vida de 12 a 18 horas e alcança níveis de concentração plasmática estáveis aproximadamente em quatro a cinco dias de tratamento. É excretada intacta na urina. Suas concentrações plasmáticas podem ser até duas vezes mais altas em idosos do que em jovens adultos. Em pacientes com insuficiência renal, a amantadina fica acumulada no organismo.

A amantadina aumenta a neurotransmissão dopaminérgica no SNC; contudo, o mecanismo preciso desse efeito é desconhecido. Tal mecanismo pode envolver a liberação de dopamina das vesículas pré-sinápticas, um bloqueio da recaptação de dopamina dentro dos terminais nervosos pré-sinápticos ou uma ação agonista sobre os receptores pós-sinápticos de dopamina.

Indicações terapêuticas

A principal indicação da amantadina em psiquiatria é no tratamento de sinais e sintomas extrapiramidais, como parkinsonismo, acinesia e a denominada "síndrome do coelho" (tremor perioral focal do tipo coreoatetoide), causada pela administração de ARDs ou ASDs. A amantadina é tão eficaz quanto os anticolinérgicos (p. ex., benztropina) para essas indicações, produzindo melhora em

aproximadamente 50% dos casos. Entretanto, em geral não é tão eficaz como os anticolinérgicos no tratamento das reações distônicas agudas, tampouco na discinesia tardia e acatisia.

A amantadina é uma alternativa razoável para pessoas com sintomas extrapiramidais sensíveis aos efeitos adicionais dos anticolinérgicos, particularmente aquelas que usam um ARD de baixa potência ou para idosos. Indivíduos idosos são predispostos aos efeitos adversos dos anticolinérgicos tanto no SNC (como *delirium* anticolinérgico) quanto no sistema nervoso periférico, como no caso de retenção urinária. A amantadina está menos associada a comprometimento de memória do que os anticolinérgicos.

Há relatos de que a amantadina é benéfica no tratamento de alguns efeitos colaterais associados aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, tais como letargia, fadiga, anorgasmia e inibição ejaculatória.

A amantadina é utilizada na prática clínica geral para o tratamento de todos os tipos de parkinsonismo, inclusive o idiopático.

Precauções e reações adversas

Os efeitos mais comuns sobre o SNC são tonturas leves, insônia e dificuldade de concentração (dose-dependente), que ocorrem em 5 a 10% das pessoas. Também são observadas irritabilidade, depressão, ansiedade, disartria e ataxia em 1 a 5% dos indivíduos sob tratamento com esse medicamento. Foram relatados efeitos colaterais mais graves sobre o SNC, incluindo convulsões e sintomas psicóticos. A náusea é o evento adverso periférico mais comum da amantadina. Também foram descritas cefaleia, perda de apetite e manchas na pele.

Livedo reticular nas pernas (uma coloração púrpura da pele, causada por vasodilatação) também foi detectado em até 5% das pessoas que usam a amantadina por mais de um mês. Em geral, esse efeito colateral diminui com a elevação das pernas e se resolve em quase todos os casos quando o medicamento é retirado.

A amantadina está relativamente contraindicada em pacientes com doença renal ou convulsões. Deve ser utilizada com cuidado em pessoas com edema ou doença cardiovascular. Alguma evidência indica que a amantadina é teratogênica e, portanto, não deve ser administrada em gestantes. Como é excretada no leite materno, mulheres que estão amamentando não devem receber o medicamento.

As tentativas de suicídio por meio de *overdoses* de amantadina podem ser fatais. Os sintomas incluem psicose tóxica (confusão, alucinações, agressividade) e parada cardiopulmonar. Nesse caso, é indicado tratamento de emergência, começando com lavagem gástrica.

Interações medicamentosas

A administração conjunta de amantadina e fenelzina ou outros IMAOs pode resultar em um aumento significativo da pressão arterial em repouso. A coadministração de amantadina com um estimulante do SNC pode causar insônia, irritabilidade, nervosismo e possivelmente convulsões e batimentos cardíacos irregulares. A amantadina não deve ser usada com anticolinérgicos, porque os efeitos adversos indesejáveis – como confusão, alucinações, pesadelos, boca seca e visão turva – podem ser exacerbados.

Doses e diretrizes clínicas

A amantadina encontra-se disponível em cápsulas de 100 mg e em suspensão de 50 mg/5 mL.* A dose inicial habitual é de 100 mg por via oral duas vezes ao dia, embora possa ser aumentada com cautela para até 200 mg por via oral duas vezes ao dia, se indicado. Deve ser utilizada em paciente com comprometimento renal *somente* sob acompanhamento de um nefrologista. Se for bem-sucedida no tratamento dos sintomas extrapiramidais induzidos por medicamentos, deve ser mantida por quatro a seis semanas e, a seguir, interrompida para observar se o paciente desenvolveu tolerância aos efeitos neurológicos adversos do antipsicótico. A amantadina deve ser reduzida gradativamente em uma a duas semanas se for tomada a decisão de interromper seu uso. As pessoas que estão sob tratamento com amantadina não devem ingerir bebidas alcoólicas.

* N. de R. T.: No Brasil, encontra-se disponível somente a apresentação de comprimidos de 100 mg.

5 Anticonvulsivantes

Os medicamentos anticonvulsivantes mais recentes descritos neste capítulo foram desenvolvidos para o tratamento de epilepsia; no entanto, constatou-se também que apresentam efeitos benéficos nos transtornos psiquiátricos. Além disso, eles são usados no relaxamento dos músculos esqueléticos e na dor neurogênica. Esses medicamentos são dotados de vários mecanismos, incluindo o aumento da função do ácido γ-aminobutírico (GABA, gabaérgica) ou a redução da função glutamatérgica. Este capítulo aborda seis novos anticonvulsivantes: gabapentina, levetiracetam,* pregabalina, tiagabina,* topiramato e zonisamida,* bem como um dos primeiros anticonvulsivantes utilizados, a fenitoína. A carbamazepina, o valproato, a lamotrigina e a oxcarbazepina são abordados em capítulos separados.

Em 2008, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) divulgou um alerta de que esses medicamentos podem aumentar o risco de ideação ou atos suicidas em algumas pessoas, quando comparados a placebos; no entanto, o risco relativo para suicídio era mais alto em pacientes com epilepsia do que naqueles com transtornos psiquiátricos. Alguns dados da literatura, porém, contradizem a advertência da FDA com relação ao uso de anticonvulsivantes e o risco de ideação suicida. Esses estudos sugerem que tais medicamentos talvez tenham um efeito protetor contra as ideias suicidas no transtorno bipolar. Considerando-se o aumento do risco inerente de suicídio em pessoas com esse tipo de transtorno psiquiátrico, os clínicos devem estar cientes dessas controvérsias.

GABAPENTINA

A gabapentina foi apresentada, inicialmente, como um medicamento antiepilético, que, entretanto, mostrou ter efeitos sedativos úteis em algumas condições psiquiátricas, especialmente na insônia. Também foi constatado seu efeito benéfico na redução da dor neuropática, inclusive da neuralgia pós-herpética. A gabapentina é usada em transtornos de ansiedade (fobia social e transtorno de pânico), mas não como principal intervenção na mania ou nos transtornos do humor resistentes ao tratamento.

Ações farmacológicas

A gabapentina circula praticamente livre no sangue e não é perceptivelmente metabolizada em humanos. É eliminada, sem modificações, pela excreção renal e pode ser removida por hemodiálise. Os alimentos afetam apenas moderadamente a taxa e a extensão de sua absorção. Em idosos, sua depuração é reduzida, necessitando de ajustes na dose. Aparentemente, a gabapentina aumenta o GABA cerebral e também inibe a síntese do glutamato, aumenta a serotonina no sangue total humano e modula os canais de cálcio para reduzir a liberação de monoaminas. Tem atividade anticonvulsivante e antiespástica, com efeitos antinociceptivos na dor.

* N. de R. T.: Não disponíveis no Brasil.

Indicações terapêuticas

Em neurologia, a gabapentina é utilizada tanto para o tratamento das epilepsias generalizadas como das parciais. É eficaz na redução da dor resultante da neuralgia pós-herpética e de outras síndromes dolorosas associadas a neuropatia diabética, dor neuropática do câncer, fibromialgia, meralgia parestésica, amputação e cefaleia. Descobriu-se que esse anticonvulsivante é também eficaz em alguns casos de prurido crônico.

Em psiquiatria, a gabapentina é utilizada como agente hipnótico devido a seus efeitos sedativos. Também tem propriedades ansiolíticas, beneficiando pacientes com transtorno de ansiedade social e transtorno de pânico. Reduz a fissura pelo álcool, melhorando o humor, em alguns indivíduos, e, por isso, é útil em certos pacientes deprimidos. Algumas pessoas com transtorno bipolar são beneficiadas quando a gabapentina é usada com estabilizadores do humor.

Precauções e reações adversas

Os efeitos adversos são leves, sendo os mais comuns a sonolência diurna, a ataxia e a fadiga, geralmente relacionadas à dose. A *overdose* (superior a 45 g) foi associada a diplopia, fala incompreensível, letargia e diarreia, mas todos os pacientes se recuperaram. Essa substância é classificada na categoria gestacional C e é excretada no leite materno, portanto é melhor evitá-la em gestantes e lactantes.

Interações medicamentosas

A biodisponibilidade da gabapentina pode diminuir em cerca de 20% quando administrada com antiácidos. Em geral, não há interações medicamentosas. Seu uso crônico não interfere na administração de lítio.

Interferências laboratoriais

A gabapentina não interfere em quaisquer testes laboratoriais, embora haja relatos espontâneos de resultados positivos ou falso-positivos em *screenings* toxicológicos para anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepínicos e maconha.

Dosagem e diretrizes clínicas

A gabapentina é bem tolerada, e sua dosagem pode ser aumentada até a faixa de manutenção em poucos dias. Uma abordagem geral é iniciar com 300 mg no primeiro dia, aumentar para 600 mg no segundo dia, 900 mg no terceiro dia, com aumentos subsequentes até 1.800 mg por dia, em doses divididas de acordo com a necessidade de alívio sintomático. As doses totais diárias, ao final, tendem a estar

entre 1.200 e 2.400 mg por dia, mas às vezes os resultados podem ser alcançados com doses tão baixas quanto 200 a 300 mg por dia, especialmente em idosos. A sedação é, em geral, o único fator limitante na determinação da dose. Alguns pacientes chegam a utilizar doses de até 4.800 mg diários.

A gabapentina encontra-se disponível em cápsulas de 100, 300 e 400 mg, em comprimidos de 600 e 800 mg e em solução oral de 250 mg/5 mL.* Ainda que a interrupção abrupta desse medicamento não cause efeitos de abstinência, todos os anticonvulsivantes devem ser reduzidos de modo gradual.

TOPIRAMATO

O topiramato foi desenvolvido como um anticonvulsivante, cuja utilidade também foi percebida em várias condições neurológicas e psiquiátricas, incluindo a prevenção de enxaqueca, o tratamento de obesidade, bulimia e compulsão alimentar periódica, e a dependência de álcool.

Ações farmacológicas

O topiramato tem efeitos gabaérgicos e aumenta o GABA cerebral em humanos. Sua biodisponibilidade oral é de 80%, não sendo alterada significativamente pelos alimentos. Esse medicamento apresenta 15% de ligação a proteínas e cerca de 70% de eliminação pelos rins. Em caso de insuficiência renal, a depuração do topiramato diminui em aproximadamente 50%, portanto a dose precisa ser reduzida. Sua meia-vida encontra-se em torno de 24 horas.

Indicações terapêuticas

O topiramato é usado principalmente como um medicamento antiepilético, sendo considerado superior ao placebo como monoterapia em pacientes com epilepsia. É também utilizado na prevenção de enxaqueca, cessação do tabagismo, síndromes dolorosas (p. ex., dor lombar), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e tremor essencial. Esse medicamento tem sido associado a perda de peso, portanto geralmente é usado para compensar o ganho de peso causado por vários psicotrópicos. Além disso, é empregado na obesidade em geral e na bulimia nervosa e nos transtornos de compulsão alimentar periódica. Pode reduzir o comportamento automutilante em pacientes com transtorno da personalidade *borderline*. É de pouco ou nenhum benefício na intervenção de transtornos psicóticos. Em um estudo, a combinação de topiramato e bupropiona mostrou alguma eficácia na depressão bipolar, porém, ensaios duplos-cegos, controlados por placebo, não conseguiram demonstrar efetividade monoterápica do topiramato na mania aguda em adultos.

* N. de R. T.: No Brasil, encontra-se disponível em cápsulas de 300 e 400 mg e em comprimidos de 600 mg.

Precauções e reações adversas

Os efeitos adversos mais comuns do topiramato incluem parestesias, perda de peso, sonolência, anorexia, tontura e problemas de memória. Às vezes, ocorrem perturbações no paladar. Em muitos casos, esses efeitos variam de leves a moderados e podem ser atenuados com a redução da dose. Nenhum caso de morte por *overdose* foi relatado. O topiramato afeta o equilíbrio acidobásico (bicarbonato sérico baixo), o que pode estar associado a arritmias cardíacas e formação de cálculos renais em aproximadamente 1,5% dos casos. Os pacientes que utilizam esse medicamento devem ser estimulados a ingerir grande quantidade de líquidos. Não se sabe se o topiramato atravessa a placenta, nem se está presente no leite materno; por isso, deve ser evitado por gestantes e lactantes.

Interações medicamentosas

O topiramato tem algumas interações medicamentosas com outros anticonvulsivantes. Pode aumentar as concentrações de fenitoína em até 25% e as do ácido valproico em até 11%, todavia não afeta as concentrações de carbamazepina, fenobarbital ou primidona. As concentrações do topiramato são reduzidas em 40 a 48% pela administração conjunta de carbamazepina ou fenitoína. O topiramato não deve ser combinado com outros inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida ou a diclorfenamida, porque pode aumentar o risco de nefrolitíase ou distúrbios decorrentes do calor (oligoidrose e hipertermia).

Interferências laboratoriais

O topiramato não interfere em testes de laboratório.

Dosagem e diretrizes clínicas

Esse medicamento está disponível em comprimidos não sulcados de 25, 100 e 200 mg. Para reduzir o risco de efeitos adversos cognitivos e sedativos, a dose de topiramato é aumentada gradativamente em oito semanas até o máximo de 200 mg duas vezes ao dia. Esse medicamento, em geral, é usado para outras condições clínicas, como um coadjuvante terapêutico, iniciando com 25 mg ao deitar e aumentando semanalmente a dose em 25 mg, quando necessário e tolerado. As doses finais em tentativas para promover perda de peso encontram-se frequentemente entre 75 e 150 mg diários, ingeridos ao deitar. Doses superiores a 400 mg não estão associadas a aumento de eficácia. A administração desse medicamento deve ser feita sempre ao deitar, para que o paciente se beneficie de seus efeitos sedativos. Pessoas com insuficiência renal devem reduzir a dose pela metade.

TIAGABINA

A tiagabina foi introduzida em 1997 como tratamento para epilepsia, e foi descoberto que é eficaz em algumas condições psiquiátricas, como a mania aguda. No

entanto, por questões de segurança (ver adiante) e pela falta de dados controlados, tem uso limitado em condições diferentes da epilepsia.

Ações farmacológicas

A tiagabina é bem absorvida, com biodisponibilidade de aproximadamente 90%, e é amplamente ligada às proteínas plasmáticas (96%). É um substrato da enzima do citocromo P450 (CYP) CYP3A, sendo extensamente transformada nos metabólitos inativos 5-oxotiagabina e glicuronídeo, com somente 2% excretados de modo inalterado na urina. O resíduo é eliminado como metabólitos nas fezes (65%) e na urina (25%). A tiagabina bloqueia a captação do neurotransmissor inibitório GABA nos neurônios e na glia (ou neuróglia), reforçando a ação inibidora dos receptores de $GABA_A$ e $GABA_B$ e supostamente produzindo efeitos anticonvulsivantes e antinociceptivos, de modo respectivo. Também tem efeitos leves de bloqueio dos receptores de histamina 1 (H_1), serotonina tipo 1B ($5\text{-}HT_{1B}$), benzodiazepínicos e canais de cloro.

Indicações terapêuticas

A tiagabina raramente é usada para tratamento de transtornos psiquiátricos, e nessa rara ocasião só é empregada para o transtorno de ansiedade generalizada e a insônia. Sua principal indicação é a epilepsia generalizada.

Precauções e reações adversas

Esse medicamento pode causar convulsões de retirada, problemas cognitivos ou neuropsiquiátricos (concentração reduzida, alterações na fala ou linguagem, sonolência e fadiga), estado epilético e morte súbita inesperada na epilepsia. Doses excessivas de tiagabina, utilizadas por via oral e de modo agudo, têm sido associadas a convulsões, estado epilético, coma, ataxia, confusão, sonolência, torpor, redução da fala, agitação, letargia, mioclonia, estupor, tremores, desorientação, vômitos, hostilidade, paralisia temporária e depressão respiratória. Há relatos de mortes em *overdoses* de polimedicamentos que envolvem a tiagabina. Também podem ocorrer casos graves de erupções da pele, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson.

A tiagabina está classificada na categoria gestacional C, porque há evidência de morte fetal e tendência a teratogenicidade em animais. Não se sabe se esse medicamento é excretado no leite materno, portanto não deve ser administrado em gestantes e lactantes.

Testes laboratoriais

A tiagabina não interfere em testes de laboratório.

Dosagem e diretrizes clínicas

A tiagabina não deve ser iniciada ou aumentada rapidamente, devido ao risco de efeitos adversos graves. Em adultos e adolescentes de 12 anos ou mais que têm epilepsia e estão também utilizando indutores enzimáticos, a tiagabina deve ser iniciada com 4 mg diários e aumentada semanalmente em 4 mg ao dia durante o primeiro mês; depois, é aumentada a cada semana em 4 a 8 mg ao dia durante a quinta e a sexta semana, resultando em 24 a 32 mg diários administrados em duas a quatro doses divididas na sexta semana. Mais adiante, apenas em adultos, as doses podem ser aumentadas semanalmente em 4 a 8 mg por dia até alcançarem 56 mg diários. Em epiléticos, as concentrações plasmáticas variam, em geral, entre 20 e 100 ng/mL (50 a 250 nM/L), mas não parecem relacionadas sistematicamente aos efeitos anticonvulsivantes e, desse modo, não são monitoradas de forma rotineira.

LEVETIRACETAM

Inicialmente desenvolvido como um medicamento nootrópico (ativador da memória), o levetiracetam mostrou-se um potente anticonvulsivante, comercializado para o tratamento de epilepsias parciais. Tem sido utilizado para tratar mania aguda e ansiedade, além de aumentar a farmacoterapia antidepressiva.

Ações farmacológicas

Seus efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) não são bem compreendidos, mas parecem aumentar indiretamente a inibição do GABA. O levetiracetam é absorvido rápida e completamente. O pico das concentrações plasmáticas é atingido em uma hora. Os alimentos postergam a taxa e reduzem a quantidade da absorção. Esse medicamento não se liga de modo significativo às proteínas do plasma e não é metabolizado pelo sistema hepático do CYP. Seu metabolismo envolve a hidrólise do grupo acetamida. As concentrações no soro não estão correlacionadas a seus efeitos terapêuticos.

Indicações terapêuticas

A principal indicação do levetiracetam é para o tratamento de condições convulsivas, incluindo crises epiléticas parciais, crises generalizadas mioclônicas e epilepsia generalizada idiopática. Em psiquiatria, tem sido usado de modo alternativo no tratamento de mania aguda, como um coadjuvante para a depressão maior e como agente ansiolítico.

Precauções e reações adversas

Os efeitos colaterais mais comuns do levetiracetam são torpor (ou entorpecimento), tontura, ataxia, diplopia, perturbação da memória, apatia e parestesias. Alguns pacientes desenvolvem transtornos da conduta durante o tratamento, e podem ocorrer alucinações. Os pacientes suicidas podem tornar-se agitados. Esse medicamento não deve ser usado em gestantes e lactantes.

Interações medicamentosas

Há poucas interações, se é que existem, com outros medicamentos, incluindo outros anticonvulsivantes. Não há interações com o lítio.

Interferências laboratoriais

Não há relatos de qualquer interferência laboratorial.

Dosagem e diretrizes clínicas

O levetiracetam está disponível em comprimidos de 250, 500, 750 e 1.000 mg; comprimidos de 500 mg de liberação prolongada; solução oral de 100 mg/mL; e solução intravenosa de 100 mg/mL. Na epilepsia, a dose diária típica em adultos é de 1.000 mg.

Devido a sua depuração renal, as doses devem ser reduzidas em pacientes com função renal prejudicada.

ZONISAMIDA

Utilizada originalmente como um anticonvulsivante no tratamento de condições epiléticas, a zonisamida também foi considerada útil na intervenção de transtorno bipolar, obesidade e transtorno de compulsão alimentar periódica.

Ações farmacológicas

A zonisamida bloqueia os canais de sódio, pode potencializar levemente a atividade da dopamina e da serotonina e inibe a anidrase carbônica. Há alguma evidência de que possa bloquear os canais de cálcio. É metabolizada pelo sistema hepático da CYP3A, de modo que agentes indutores de enzima, como a carbamazepina, o álcool e o fenobarbital, aumentam a depuração e reduzem a disponibilidade da zonisamida. Não afeta o metabolismo de outros medicamentos. Como apresenta uma meia-vida longa de 60 horas, a zonisamida pode ser dosada em uma vez por dia, preferivelmente à noite.

Indicações terapêuticas

Seu uso mais comum é na intervenção de condições convulsivas generalizadas e nas epilepsias parciais refratárias ao tratamento. Em psiquiatria, estudos controlados revelaram sua utilidade no tratamento da obesidade e do transtorno de compulsão alimentar periódica. Ensaios não controlados mostraram que a zonisamida também é útil no transtorno bipolar, particularmente na mania; no entanto, estudos posteriores para essa indicação são necessários.

Precauções e reações adversas

A zonisamida é uma sulfonamida e, como tal, pode causar exantema fatal e discrasias sanguíneas, embora esses eventos sejam raros. Cerca de 4% dos pacientes desenvolvem cálculos renais. Os efeitos colaterais mais comuns são entorpecimento, perturbação cognitiva, insônia, ataxia, nistagmo, parestesias, alterações na fala, constipação, diarreia, náuseas e boca seca. A perda de peso também é um efeito colateral comum, que tem sido explorado como terapia para pacientes que ganharam peso durante tratamento com psicotrópicos ou que têm dificuldade persistente em controlar a ingestão de alimentos. A zonisamida não deve ser usada em gestantes ou lactantes.

Interações medicamentosas

A zonisamida não inibe as isoenzimas do CYP, nem induz interações medicamentosas. É importante não associar inibidores da anidrase carbônica com esse medicamento, em razão do risco aumentado de nefrolitíase relacionado à elevação dos níveis sanguíneos de ureia.

Interferências laboratoriais

A zonisamida pode elevar a fosfatase alcalina hepática, bem como aumentar a ureia e a creatinina sanguíneas.

Dosagem e diretrizes clínicas

A zonisamida está disponível em cápsulas de 100 e 200 mg. Na epilepsia, a faixa de dosagem é de 100 a 400 mg por dia, e os efeitos colaterais se tornam mais pronunciados em doses acima de 300 mg. Devido a sua longa meia-vida, a zonisamida pode ser administrada uma vez ao dia.

PREGABALINA

A pregabalina é farmacologicamente similar à gabapentina. Acredita-se que ela aja por meio da inibição da liberação de neurotransmissores excitatórios em excesso. Além disso, aumenta os níveis de GABA nos neurônios, apresenta afinidade de ligação seis vezes maior do que a da gabapentina e tem meia-vida mais longa do que esta última.

Ações farmacológicas

A pregabalina exibe uma farmacocinética linear, sendo absorvida extrema e rapidamente na proporção de sua dose. O tempo de concentração plasmática máxima é de cerca de uma hora, e o de seu estado de equilíbrio estável varia entre 24 e 48 horas. Esse medicamento demonstra alta biodisponibilidade e tem meia-vida de eliminação média de aproximadamente 6,5 horas. Os alimentos não afetam sua absorção. A pregabalina não se liga às proteínas do plasma e é excretada praticamente inalterada (metabolismo < 2%) pelos rins. Não está sujeita ao metabolismo hepático, nem induz ou inibe as enzimas hepáticas, como as do CYP. Pode ser necessária a redução de doses em pacientes com depuração de creatinina (CLcr, de *creatinine clearance*) inferior a 60 mL por minuto. As doses diárias também devem

ser reduzidas aproximadamente em 50% para cada diminuição adicional de 50% no CLcr. A pregabalina é altamente depurada por hemodiálise, portanto talvez sejam necessárias doses adicionais para os pacientes submetidos a hemodiálise permanente após cada sessão terapêutica.

Indicações terapêuticas

A pregabalina foi aprovada para o controle da neuropatia periférica diabética e da neuralgia pós-herpética, bem como para o tratamento coadjuvante das epilepsias parciais. Esse medicamento tem-se mostrado benéfico para alguns pacientes com transtorno de ansiedade generalizada. Nos estudos realizados, nenhuma relação consistente entre dose e resposta foi encontrada, embora 300 mg diários de pregabalina fossem mais eficazes do que 150 ou 450 mg. Alguns pacientes com transtorno de pânico ou transtorno de ansiedade social podem ser beneficiados com o uso da pregabalina, mas existem poucas evidências em apoio a sua indicação rotineira no tratamento dessas condições. Mais recentemente, ela foi aprovada para o tratamento de fibromialgia.

Precauções e reações adversas

Os eventos adversos mais comuns associados ao uso de pregabalina são tontura, sonolência, visão turva, edema periférico, amnésia ou perda de memória, e tremores. Esse medicamento potencializa os efeitos sedativos de álcool, anti-histamínicos, benzodiazepínicos e outros depressores do SNC. Ainda não foi descoberto se a pregabalina está associada a sintomas de abstinência do tipo benzodiazepínico. Há dados escassos sobre sua utilização em gestantes e lactantes, sendo melhor evitá-la nessas pacientes.

Interações medicamentosas

Em razão da ausência de metabolismo hepático, a pregabalina não apresenta interações medicamentosas metabólicas.

Interferências laboratoriais

Não há efeitos sobre os testes laboratoriais.

Dosagem e diretrizes clínicas

A dose recomendada para a neuralgia pós-herpética é de 50 ou 100 mg por via oral, três vezes ao dia. A recomendação para a neuropatia periférica diabética é de 100 a 200 mg por via oral, três vezes ao dia. Pacientes com fibromialgia podem necessitar de até 450 a 600 mg diários, administrados em doses divididas. A pregabalina está disponível em cápsulas de 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 e 300 mg.

FENITOÍNA

A fenitoína sódica é um medicamento antiepilético, cuja estrutura química é associada à dos barbitúricos. É indicada para o controle de crises epiléticas tônico-clônicas generalizadas (de grande mal) e crises epiléticas parciais complexas (psicomotoras, do lobo temporal), bem como para a prevenção e o tratamento de convulsões que ocorrem durante ou após uma neurocirurgia. Estudos evidenciaram que a fenitoína tem eficácia comparável à de outros anticonvulsivantes no transtorno bipolar; contudo, os clínicos devem levar em conta o risco de hiperplasia gengival, leucopenia ou anemia, além de toxicidade causada pela farmacocinética não linear.

Ações farmacológicas

Como outros anticonvulsivantes, a feniroína causa bloqueio dos canais de sódio ativados por voltagem, sendo, portanto, eficaz como um agente antimaníaco. Sua meia-vida no plasma, após administração oral, é de 22 horas, em média, com variação de 7 a 42 horas. Os níveis terapêuticos do estado de equilíbrio são alcançados em, no mínimo, 7 a 10 dias (cinco a sete meias-vidas) após o início do tratamento com doses recomendadas de 300 mg por dia. O nível sérico deve ser obtido em pelo menos cinco a sete meias-vidas posteriormente ao início do tratamento. A fenitoína é excretada na bile, reabsorvida do trato intestinal e eliminada na urina. A excreção urinária desse medicamento ocorre parcialmente por meio de filtração glomerular e secreção tubular. Pequenas doses adicionais de fenitoína podem aumentar sua meia-vida, produzindo acréscimos substanciais nos níveis séricos. Os pacientes devem aderir estritamente à dosagem prescrita, sendo recomendado monitoramento periódico dos níveis desse medicamento no organismo.

Indicações terapêuticas

Além de sua indicação nas crises epiléticas tônico-clônicas generalizadas (de grande mal) e crises epilépticas parciais complexas (psicomotoras, do lobo temporal), a fenitoína também é usada para o tratamento de mania aguda no transtorno bipolar.

Precauções e reações adversas

As reações adversas mais comuns relatadas com o uso terapêutico de fenitoína são, em geral, dose-dependentes e incluem nistagmo, ataxia, fala incompreensível, coordenação diminuída e confusão mental. Outros efeitos colaterais abrangem tontura, insônia, nervosismo transitório, espasmo motor e cefaleias. Há relatos raros de discinesias induzidas pela fenitoína, semelhantes às induzidas pela fenotiazina e por outros neurolépticos. Os efeitos colaterais mais graves incluem trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e pancitopenia com ou sem supressão da medula óssea.

Vários relatos têm sugerido o desenvolvimento de linfadenopatia (local ou generalizada), incluindo hiperplasia benigna dos nódulos linfáticos, pseudolinfoma, linfoma e doença de Hodgkin. A exposição pré-natal à fenitoína pode aumentar os

riscos de malformações congênitas, e os recém-nascidos que foram expostos a esse medicamento no útero podem apresentar distúrbio hemorrágico, com potencial risco de morte, relacionado aos níveis reduzidos dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Há relatos de hiperglicemia devida ao uso de fenitoína, que também pode aumentar os níveis séricos de glicose em diabéticos.

Interações medicamentosas

Várias substâncias podem aumentar os níveis séricos de fenitoína: álcool em ingestão aguda, amiodarona, clordiazepóxido, cimetidina, diazepam, dissulfiram, estrógenos, fluoxetina, antagonistas de H2, isoniazida, metilfenidato, fenotiazinas, salicilatos e trazodona. As substâncias que podem reduzir esses níveis incluem a carbamazepina, o álcool sob abuso crônico e a reserpina.

Interferências laboratoriais

A fenitoína pode diminuir as concentrações séricas da tiroxina e aumentar os níveis séricos de glicose, fosfatase alcalina e γ-glutamil transpeptidase.

Dosagem e diretrizes clínicas

Os pacientes podem iniciar o tratamento com uma cápsula de 100 mg de ação prolongada, por via oral, três vezes ao dia, e depois a dosagem pode ser ajustada às necessidades individuais. A seguir, os pacientes podem trocar para uma dose diária, que é mais conveniente. Nesse caso, podem ser usadas cápsulas de liberação prolongada. Recomenda-se o monitoramento periódico dos níveis de fenitoína, cuja amplitude normal geralmente é de 10 a 20 mcg/mL.

6
Anti-histamínicos

A atividade sedativa e anticolinérgica dos anti-histamínicos fornece a base para seu uso frequente em vários transtornos psiquiátricos. Certos anti-histamínicos (antagonistas dos receptores de histamina 1 [H_1]) são utilizados para tratar o parkinsonismo e a distonia aguda induzidos por neurolépticos e também como hipnóticos e ansiolíticos. A difenidramina é usada para tratar o parkinsonismo e a distonia aguda induzidos por neurolépticos e, por vezes, como hipnótico. O cloridrato de hidroxizina e o pamoato de hidroxizina são empregados como ansiolíticos. A prometazina é útil por seus efeitos sedativos e ansiolíticos. A ciproeptadina tem sido indicada para o tratamento da anorexia nervosa e da inibição do orgasmo masculino e feminino causadas por agentes serotonérgicos. Os anti-histamínicos utilizados com mais frequência em psiquiatria estão listados na Tabela 6.1. A fexofenadina, a loratadina e a cetirizina são menos empregadas na prática psiquiátrica.

A Tabela 6.2 lista os medicamentos anti-histamínicos que não são utilizados em psiquiatria, mas que apresentam efeitos adversos psiquiátricos ou interações medicamentosas.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os antagonistas de receptores H_1 utilizados em psiquiatria são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal (GI). Os efeitos antiparkinsonianos da difenidramina intramuscular (IM) têm início em 15 a 30 minutos, e seus efeitos sedativos atingem o pico em 1 a 3 horas. Os efeitos sedativos da hidroxizina e da prometazina começam após 20 a 60 minutos e duram por 4 a 6 horas. Visto que esses três medicamentos são metabolizados pelo fígado, pessoas com doença hepática, como cirrose, podem atingir concentrações plasmáticas altas com a administração a longo prazo. A ciproeptadina é bem absorvida após a administração oral, e seus metabólitos são excretados pela urina.

A ativação dos receptores H_1 estimula a vigília; por isso, o antagonismo desses receptores causa sedação. Os quatro agentes também apresentam alguma atividade

TABELA 6.1
Antagonistas da histamina utilizados com frequência em psiquiatria

Nome genérico	Duração de ação (h)
Difenidramina	4-6
Hidroxizina	6-24
Prometazina	4-6
Ciproeptadina	4-6

TABELA 6.2
Outros anti-histamínicos prescritos frequentemente

Classe	Nome genérico
Antagonistas de receptores de histamina 1 de segunda geração	Cetirizina
	Loratadina
	Fexofenadina
Antagonistas de receptores de histamina 2	Nizatidina
	Famotidina
	Ranitidina
	Cimetidina

colinérgica antimuscarínica. A ciproeptadina é única entre esses medicamentos, uma vez que tem tanto propriedades anti-histamínicas potentes quanto de antagonista de receptores da serotonina tipo 2 ($5\text{-}HT_2$).

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Os anti-histamínicos são úteis no tratamento do parkinsonismo, da distonia aguda e da acatisia induzidos por neurolépticos. São uma alternativa aos anticolinérgicos e à amantadina para esses propósitos. São hipnóticos relativamente seguros, mas não são superiores aos benzodiazepínicos, que foram muito mais bem estudados em relação a eficácia e segurança. Os anti-histamínicos não se mostraram eficazes no tratamento ansiolítico de longo prazo; por isso, tanto os benzodiazepínicos quanto a buspirona ou os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs) são preferíveis para essa condição. A ciproeptadina é por vezes utilizada para tratar o comprometimento do orgasmo, especialmente o retardo do orgasmo devido à terapia com medicamentos serotonérgicos.

Em vista de provocar aumento de peso, a ciproeptadina pode ser de alguma utilidade no tratamento de transtornos da alimentação, como a anorexia nervosa. Ela pode reduzir pesadelos recorrentes com conteúdo pós-traumático. Sua atividade antisserotonérgica pode neutralizar a síndrome serotonérgica causada pelo uso concomitante de diversos medicamentos ativadores de serotonina, como ISRSs e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os anti-histamínicos são comumente associados a sedação, tonturas e hipotensão, as quais podem ser graves em idosos, que também têm mais probabilidade de sofrer com os efeitos anticolinérgicos desses medicamentos. Excitação e agitação paradoxais são eventos adversos observados em um pequeno número de pessoas. A dificuldade de coordenação motora pode resultar em acidentes; portanto, os pacientes devem ser advertidos sobre dirigir veículos e operar máquinas perigosas. Outros efeitos colaterais comuns incluem mal-estar epigástrico, náuseas, vômitos, diarreia e constipação. Devido à atividade anticolinérgica moderada, algumas pessoas experimentam boca seca, retenção urinária, visão turva e constipação. Também

por essa razão, os anti-histamínicos devem ser utilizados somente em doses muito baixas, se é que o devem, em pacientes com glaucoma de ângulo estreito ou doença obstrutiva GI, da próstata ou da bexiga. Uma síndrome anticolinérgica central com psicose pode ser induzida tanto pela ciproeptadina quanto pela difenidramina. O uso de ciproeptadina por algumas pessoas tem sido associado a aumento de peso, o que pode sustentar a eficácia descrita em alguns pacientes com anorexia nervosa.

Além dos efeitos adversos citados, os anti-histamínicos têm algum potencial para abuso. Sua coadministração com opioides pode aumentar a euforia experimentada por dependentes químicos. A *overdose* de anti-histamínicos pode ser fatal. Eles são excretados no leite materno; logo, seu uso deve ser evitado em lactantes. Em vista de algum potencial para teratogenicidade, também não devem ser prescritos para gestantes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As propriedades sedativas dos anti-histamínicos podem se somar às de outros depressores do sistema nervoso central (SNC), como o álcool, outros agentes sedativo-hipnóticos e vários medicamentos psicotrópicos, incluindo os tricíclicos e os antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs). A atividade anticolinérgica também pode se somar à de outros medicamentos anticolinérgicos e resultar, algumas vezes, em sintomas graves ou intoxicação. Os efeitos benéficos dos ISRSs podem ser antagonizados pela ciproeptadina.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Os antagonistas dos receptores H_1 podem eliminar a pápula e o endurecimento, que são a base dos testes cutâneos de alergia. A prometazina pode interferir em testes de gravidez e aumentar as concentrações sanguíneas de glicose. A difenidramina pode levar a um resultado falso-positivo de teste urinário para fenciclidina (PCP). O uso da hidroxizina pode elevar falsamente os resultados de certos testes para 17-hidroxicorticosteroides urinários.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Os anti-histamínicos encontram-se disponíveis em vários tipos de preparações (Tab. 6.3). As injeções IM devem ser profundas, uma vez que a administração superficial pode causar irritação local.

A administração intravenosa (IV) de 25 a 50 mg de difenidramina é um tratamento eficaz para a distonia aguda induzida por neurolépticos, que pode desaparecer imediatamente. O tratamento com 25 mg três vezes ao dia – até 50 mg quatro vezes ao dia, se necessário – pode ser administrado para o parkinsonismo, a acinesia e os movimentos bucais induzidos por neurolépticos. A difenidramina também pode ser utilizada como hipnótico em doses de 50 mg para insônia transitória moderada. Doses de 100 mg não se mostraram superiores a doses de 50 mg, mas produzem mais efeitos anticolinérgicos.

TABELA 6.3
Dosagem e administração comuns de antagonistas da histamina

Medicamento	Via	Preparação	Dosagem comum
Difenidramina	Oral	Cápsulas e comprimidos: 25 mg, 50 mg	Adultos: 25-50 mg 3 a 4 vezes/dia
		Líquido: 12,5 mg/5 mL	Crianças: 5 mg/kg 3 a 4 vezes/dia, sem exceder 300 mg/dia
	Profunda IM ou IV	Solução: 10 ou 50 mg/mL	As mesmas que as orais
Cloridrato de hidroxizina	Oral	Comprimidos: 10, 25, 50 e 100 mg	Adultos: 50-100 mg 3 a 4 vezes/dia
		Xarope: 10 mg/5 mL	Crianças abaixo de 6 anos: 2 mg/kg/dia em doses divididas Crianças acima de 6 anos: 12,5-25 mg 3 a 4 vezes/dia
	IM	Solução: 25 ou 50 mg/mL	As mesmas que as orais
Pamoato	Oral	Suspensão: 25 mg/mL	Mesmas doses do cloridrato
		Cápsulas: 25, 50 e 100 mg	
Prometazina	Oral	Comprimidos: 12,5, 25 e 50 mg	Adultos: 50-100 mg 3 a 4 vezes/dia para sedação
		Xarope: 3,25 mg/5 mL	Crianças: 12,5 a 25 mg ao deitar para sedação
	Retal	Supositórios: 12,5, 25 e 50 mg	
	IM	Solução: 25 e 50 mg/mL	
Ciproeptadina	Oral	Comprimidos: 4 mg	Adultos: 4-20 mg/dia
		Xarope: 2 mg/5 mL	Crianças de 2 a 7 anos: 2 mg 2 a 3 vezes/dia (máximo 12 mg/dia) Crianças de 7 a 14 anos: 4 mg 2 a 3 vezes/dia (máximo 16 mg/dia)

IM: intramuscular; IV: intravenosa.

Geralmente, a hidroxizina é usada como um ansiolítico de curto prazo. Não deve ser administrada por via IV, uma vez que causa irritação dos vasos sanguíneos. Doses de 50 a 100 mg administradas por via oral quatro vezes ao dia para tratamento de longo prazo ou 50 a 100 mg IM a cada 4 a 6 horas para tratamento de curto prazo são, em geral, eficazes.

A anorgasmia induzida pelos ISRSs pode, por vezes, ser revertida com 4 a 16 mg por dia de ciproeptadina administrada por via oral 1 a 2 horas antes da atividade sexual. Diversos relatos de casos e estudos com pequeno número de pacientes também verificaram que a ciproeptadina pode ser útil no tratamento de transtornos da alimentação, como anorexia nervosa. Esse medicamento está disponível em comprimidos de 4 mg e em solução de 2 mg/5 mL. Crianças e idosos são mais sensíveis aos efeitos dos anti-histamínicos do que adultos jovens.

7

Barbitúricos e medicamentos de ação similar

O primeiro barbitúrico a ser utilizado em medicina foi o barbital, introduzido em 1903. Seguiram-se o fenobarbital, o amobarbital, o pentobarbital, o secobarbital e o tiopenral. Muitos barbitúricos têm sido sintetizados, mas apenas uma pequena quantidade deles é usada clinicamente (Tab. 7.1). Há vários problemas associados a esses medicamentos, incluindo o alto potencial de abuso e dependência, uma faixa terapêutica estreita com um baixo índice terapêutico e efeitos colaterais desfavoráveis. A utilização de barbitúricos e compostos similares, como o meprobamato, foi praticamente eliminada pelos benzodiazepínicos e hipnóticos como o zolpidem, a eszopiclona e o zaleplom, que apresentam potencial de abuso mais baixo e índice terapêutico mais alto. Apesar disso, os barbitúricos ainda têm um papel importante no tratamento de certos transtornos convulsivos e mentais.

TABELA 7.1
Dosagens de barbitúricos (adultos)*

Medicamento	Preparações disponíveis	Faixa de dose hipnótica	Faixa de dose anticonvulsivante
Amobarbital	200 mg	50-300 mg	65-500 mg IV
Aprobarbital	Elixir: 40 mg/5 mL	40-120 mg	Não foi estabelecida
Butabarbital	Comprimidos: 15, 30 e 50 mg Elixir: 30 mg/5 mL	45-120 mg	Não foi estabelecida
Mefobarbital	Comprimidos: 32, 50 e 100 mg	100-200 mg	200-600 mg
Metoexital	500 mg/50 cc	1 mg/kg para ECT	Não foi estabelecida
Pentobarbital	Cápsulas: 50 e 100 mg Injeção ou elixir: 50 mg/mL Supositórios: 30, 60, 120 e 200 mg	100-200 mg	100 mg IV, a cada minuto até 500 mg
Fenobarbital	Comprimidos: variam de 15 a 100 mg Elixir: 20 mg/5 mL Injeção: 30 a 130 mg/mL	30-150 mg	100-300 mg IV, até 600 mg/dia
Secobarbital	Cápsulas: 100 mg Injeção: 50 mg/mL	100 mg	5,5 mg/kg IV

IV: intravenosa; ECT: eletroconvulsoterapia.

* N. de R. T.: No Brasil, apenas o fenobarbital encontra-se disponível, nas apresentações de comprimidos de 50 e 100 mg; solução oral de 40 mg/mL; e solução injetável de 100 e 200 mg/mL.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os barbitúricos são bem absorvidos após a administração oral. Sua ligação às proteínas do plasma é alta, mas sua solubilidade em lipídeos varia. Os barbitúricos são metabolizados pelo fígado e excretados pelos rins. As meias-vidas de barbitúricos específicos variam de 1 a 120 horas. Além disso, podem induzir as enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP), reduzindo, assim, os níveis plasmáticos tanto dos barbitúricos quanto de quaisquer medicamentos administrados simultaneamente e que também sejam metabolizados pelo fígado. O mecanismo de ação dos barbitúricos envolve o complexo formado pelos receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA), receptor de benzodiazepínicos e canais de íons cloretos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Eletroconvulsoterapia

O metoexital é utilizado com frequência como um agente anestésico para a eletroconvulsoterapia (ECT). Tem risco cardíaco menor do que outros anestésicos barbitúricos. Utilizado por via intravenosa (IV), o metoexital produz inconsciência rápida e, em vista de sua rápida redistribuição, tem uma duração de ação breve (5 a 7 minutos). A dose típica para ECT é 0,7 a 1,2 mg/kg. Também pode ser utilizado para cessar convulsões prolongadas na ECT ou para limitar a agitação pós-ictal.

Convulsões

O fenobarbital é o barbitúrico utilizado com mais frequência no tratamento de convulsões; tem indicações para convulsões generalizadas tônico-clônicas e convulsões parciais simples. Os barbitúricos parenterais são empregados no manejo de emergência de convulsões, independentemente da causa. O fenobarbital IV deve ser administrado lentamente, 10 a 20 mg/kg, para o estado de mal epilético.

Narcoanálise

O amobarbital tem sido utilizado historicamente como um auxílio diagnóstico em várias condições clínicas, incluindo reações de conversão, catatonia, estupor histérico e mutismo inexplicável, bem como para diferenciar o estupor da depressão, da esquizofrenia e de lesões cerebrais estruturais.

A sessão com amobarbital é realizada colocando-se o paciente em posição reclinada e administrando o medicamento por via IV, 50 mg por minuto. A infusão é continuada até que se note nistagmo lateral persistente ou sonolência, em geral com 75 a 150 mg. A seguir, 25 a 50 mg podem ser administrados a cada 5 minutos para manter a narcose. O paciente deve repousar por 15 a 30 minutos após a sessão, antes de tentar deambular.

Devido ao desenvolvimento de laringoespasmo com o amobarbital IV, o diazepam tornou-se o medicamento de escolha para a narcoanálise.

Sono

Os barbitúricos reduzem a latência do sono e o número de despertares, embora a tolerância a esses efeitos, em geral, desenvolva-se em duas semanas. A interrupção dos barbitúricos, por vezes, leva a aumentos de rebote nas medidas do sono pelo eletroencefalograma (EEG) e à piora da insônia.

ABSTINÊNCIA DE HIPNÓTICOS SEDATIVOS

Os barbitúricos são, por vezes, utilizados para determinar a extensão da tolerância a barbitúricos ou a outros hipnóticos para orientar a desintoxicação. Uma vez que a desintoxicação tenha sido resolvida, uma dose-teste de pentobarbital (200 mg) é administrada por via oral. Uma hora mais tarde, o paciente é examinado. A tolerância e a necessidade das doses são determinadas pela extensão que o paciente é afetado. Se ele não estiver sedado, outros 100 mg de pentobarbital podem ser administrados a cada 2 horas, até três vezes (no máximo 500 mg em 6 horas). A quantidade necessária para uma intoxicação leve corresponde à dose diária aproximada de barbitúrico utilizada. O fenobarbital (30 mg) pode, então, substituir cada 100 mg de pentobarbital. Essa dose diária necessária pode ser administrada em quantidades fracionadas e retirada gradativamente em 10% por dia, com ajustes feitos de acordo com os sinais de abstinência.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Alguns efeitos adversos dos barbitúricos são similares aos dos benzodiazepínicos, incluindo disforia paradoxal, hiperatividade e perturbação cognitiva. Os efeitos colaterais raros associados à utilização de barbitúricos incluem a síndrome de Stevens-Johnson, a anemia megaloblástica e a neutropenia.

A grande diferença entre os barbitúricos e os benzodiazepínicos é o baixo índice terapêutico dos primeiros. Uma *overdose* de barbitúricos pode facilmente ser fatal. Além dos baixos índices terapêuticos, eles estão associados a risco significativo de potencial de abuso e ao desenvolvimento de tolerância e dependência. A intoxicação por barbitúricos manifesta-se por confusão, sonolência, irritabilidade, hiporreflexia ou arreflexia, ataxia e nistagmo. Seus sintomas de abstinência são semelhantes, mas por vezes mais acentuados do que os da abstinência de benzodiazepínicos.

Devido a algumas evidências de teratogenicidade, os barbitúricos não devem ser utilizados por mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Devem ser administrados com cuidado em pacientes com história de abuso de substâncias, depressão, diabetes, comprometimento hepático, doença renal, anemia grave, dor, hipertireoidismo ou hipoadrenalismo. Também estão contraindicados para pacientes com porfiria intermitente aguda, depressão respiratória ou reserva pulmonar diminuída.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A principal preocupação quanto às interações medicamentosas são os efeitos potencialmente cumulativos de depressão respiratória. Os barbitúricos devem ser uti-

lizados com grande cuidado com outros medicamentos prescritos para o sistema nervoso central (SNC) (incluindo antipsicóticos e antidepressivos) e agentes não prescritos que atuem sobre o SNC (p. ex., o álcool). Deve-se ter cautela também ao indicar barbitúricos a pacientes que estejam usando medicamentos que sejam metabolizados no fígado, especialmente fármacos cardíacos e anticonvulsivantes. Visto que os indivíduos têm uma ampla faixa de sensibilidade à indução de enzimas por barbitúricos, não é possível prever o quanto o metabolismo dos medicamentos administrados de forma concomitante será afetado. Os medicamentos que podem ter seu metabolismo aumentado pela administração de barbitúricos incluem opioides, agentes antiarrítmicos, antibióticos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, antidepressivos, antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs), anticoncepcionais orais e imunossupressores.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

As interferências laboratoriais associadas à administração dos barbitúricos são desconhecidas.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Os barbitúricos e os outros medicamentos descritos a seguir começam a agir dentro de 1 a 2 horas após sua administração. As doses dos barbitúricos variam, e o tratamento deve iniciar com quantidades baixas, aumentadas até atingir o efeito clínico. Crianças e idosos são mais sensíveis aos efeitos dos barbitúricos do que adultos jovens. Os barbitúricos utilizados com mais frequência encontram-se disponíveis em diversas dosagens. Aqueles com meias-vidas na faixa de 15 a 40 horas são preferíveis, visto que os medicamentos de longa duração tendem a se acumular no organismo. Os médicos devem instruir claramente os pacientes sobre os efeitos adversos e o potencial para dependência associados aos barbitúricos.

Embora a necessidade de determinar as concentrações plasmáticas dessa classe de medicamentos seja rara em psiquiatria, monitorar as concentrações do fenobarbital é uma prática-padrão quando o medicamento é utilizado como anticonvulsivante. As concentrações terapêuticas do fenobarbital no sangue para essa indicação oscilam de 15 a 40 mg/L, embora alguns pacientes possam experimentar efeitos adversos significativos nessa faixa.

Os barbitúricos podem ser encontrados em produtos combinados, com os quais os clínicos devem estar familiarizados.

OUTROS MEDICAMENTOS DE AÇÃO SIMILAR

Vários tipos de agentes que atuam de forma similar aos barbitúricos são utilizados no tratamento de ansiedade e insônia. Três desses medicamentos são o paraldeído, o meprobamato e o hidrato de cloral, raras vezes utilizados, devido a seu potencial de abuso e aos efeitos potencialmente tóxicos.

Paraldeído

O paraldeído é um éter cíclico, usado pela primeira vez em 1882 como hipnótico. Também foi utilizado para o tratamento de epilepsia, sintomas de abstinência do álcool e *delirium tremens*. Em vista de seu baixo índice terapêutico, foi suplantado pelos benzodiazepínicos e outros anticonvulsivantes.

Ações farmacológicas. O paraldeído é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal (GI) e a partir de injeções intramusculares (IM). É metabolizado principalmente para acetaldeído pelo fígado, e o medicamento não metabolizado é expirado pelos pulmões. As meias-vidas relatadas variam de 3,4 a 9,8 horas. O início da ação se dá em 15 a 30 minutos.

Indicações terapêuticas. O paraldeído não está indicado como ansiolítico ou hipnótico e tem pouco espaço na psicofarmacologia atual.

Precauções e reações adversas. O paraldeído com frequência causa mau hálito devido à porção não metabolizada do medicamento que é expirada. Pode inflamar os capilares pulmonares e causar tosse. Também pode produzir tromboflebite local na administração IV. Os pacientes podem experimentar náuseas e vômitos com a utilização oral. A *overdose* produz acidose metabólica e redução da excreção renal. Há risco de abuso entre os dependentes de substâncias.

Interações medicamentosas. O dissulfiram inibe a desidrogenase do acetaldeído e reduz o metabolismo do paraldeído, levando-o a uma concentração possivelmente tóxica. O paraldeído tem efeitos sedativos cumulativos em combinação com outros depressores do SNC, como o álcool e os benzodiazepínicos.

Interferências laboratoriais. O paraldeído pode interferir nos testes de metirapona, fentolamina ou 17-hidroxicorticosteroides urinários.

Dosagem e diretrizes clínicas. O paraldeído encontra-se disponível em ampolas de 30 mL para utilização oral, IV ou retal. Para convulsões em adultos, até 12 mL (diluídos em uma solução a 10%) podem ser administrados por tubo gástrico a cada 4 horas. Para crianças, a dose oral é de 0,3 mg/kg.

Meprobamato

O meprobamato, um carbamato, foi introduzido um pouco antes dos benzodiazepínicos, especificamente para tratar ansiedade. É utilizado também como relaxante muscular.

Ações farmacológicas. O meprobamato é rapidamente absorvido pelo trato GI e a partir de injeções IM. É metabolizado principalmente pelo fígado, e uma pequena porção é excretada de modo inalterado na urina. Sua meia-vida no plasma é de aproximadamente 10 horas.

Indicações terapêuticas. O meprobamato está indicado para o tratamento de curto prazo de transtornos de ansiedade. Tem sido utilizado também como hipnótico e é prescrito como relaxante muscular.

Precauções e reações adversas. O meprobamato pode causar depressão do SNC e morte por *overdose* e tem risco de abuso por pacientes com dependência de substâncias. A interrupção abrupta subsequente à utilização desse medicamento por longo prazo pode levar à síndrome de abstinência, incluindo convulsões e alu-

cinações, e também pode exacerbar a porfiria aguda intermitente. Outros efeitos colaterais raros incluem reações de hipersensibilidade, sibilos, máculas, excitação paradoxal e leucopenia. Não deve ser administrado em indivíduos com comprometimento hepático.

Interações medicamentosas. O meprobamato tem os efeitos sedativos aumentados quando utilizado em combinação com outros depressores do SNC, como álcool, barbitúricos ou benzodiazepínicos.

Interferências laboratoriais. O meprobamato pode interferir nos testes de metirapona, fentolamina ou 17-hidroxicorticosteroides urinários.

Dosagem e diretrizes clínicas. O meprobamato encontra-se disponível em comprimidos de 200, 400 e 600 mg; cápsulas de ação prolongada de 200 e 400 mg; e em várias combinações (p. ex., aspirina, 325 mg com 200 mg de meprobamato para uso oral). Para adultos, a dose habitual é de 400 a 800 mg duas vezes ao dia. Idosos e crianças com idades de 6 a 12 anos necessitam da metade da dose de adultos.

Hidrato de cloral

O hidrato de cloral é um agente hipnórico raramente utilizado em psiquiatria, porque existem várias opções mais seguras, como os benzodiazepínicos.

Ações farmacológicas. O hidrato de cloral é bem absorvido pelo trato GI. O composto original é metabolizado em minutos, pelo fígado, no metabólito ativo tricloroetanol, que tem uma meia-vida de 8 a 11 horas. Uma dose do hidrato de cloral induz o sono em cerca de 30 a 60 minutos e o mantém por 4 a 8 horas. Provavelmente potencializa a neurotransmissão gabaérgica, que suprime a excitabilidade neuronal.

Indicações terapêuticas. A principal indicação para o hidrato de cloral é a indução do sono. Não deve ser utilizado por mais de dois a três dias, porque o tratamento prolongado está associado a aumento da incidência e gravidade dos efeitos adversos. Foi observada tolerância aos efeitos hipnóticos do hidrato de cloral após duas semanas de tratamento. Os benzodiazepínicos são superiores ao hidrato de cloral em todos os usos psiquiátricos.

Precauções e reações adversas. O hidrato de cloral tem efeitos adversos sobre o SNC, o trato GI e a pele. Doses elevadas (acima de 4 g) podem estar associadas a estupor, confusão, ataxia, quedas ou coma. Os efeitos GI incluem irritação, náuseas, vômitos, flatulência e sabor desagradável. O uso prolongado e a *overdose* podem desenvolver gastrite e úlcera gástrica. Além do desenvolvimento de tolerância, pode ocorrer dependência de hidrato de cloral, com sintomas semelhantes aos da dependência de álcool. A dose letal do hidrato de cloral está entre 5.000 e 10.000 mg, o que o torna uma escolha ruim para pacientes potencialmente suicidas.

Interações medicamentosas. Devido à interferência metabólica, o hidrato de cloral deve ser estritamente evitado em associação com álcool, uma notória mistura conhecida como *Mickey Finn*. O hidrato de cloral pode deslocar a varfarina das proteínas plasmáticas e aumentar sua atividade anticoagulante; essa combinação deve ser evitada.

Interferências laboratoriais. A administração de hidrato de cloral pode levar a resultados falso-positivos na determinação da glicose urinária que utilize sulfato cúprico, mas não em testes que empreguem a glicose oxidase (p. ex., tiras reativas). O hidrato de cloral também pode interferir na determinação de catecolaminas urinárias em 17-hidroxicorticosteroides.

Dosagem e diretrizes clínicas. O hidrato de cloral encontra-se disponível em cápsulas de 500 mg, solução de 500 mg/5 mL e em supositórios retais de 324, 500 e 648 mg. Sua dose-padrão é de 500 a 2.000 mg ao deitar. Visto ser um irritante do trato GI, deve ser administrado com bastante água, leite, outras bebidas não alcoólicas, ou com antiácidos, para reduzir a irritação gástrica.

Propofol

O propofol é um agonista de $GABA_A$, que também induz a liberação pré-sináptica de GABA e dopamina (esta última por meio da ação de receptores de $GABA_B$) e é um agonista parcial dos receptores de dopamina D_2 e do N-metil-D-aspartato (NMDA). Por ser um lipídeo muito solúvel, cruza facilmente a barreira hematencefálica e induz anestesia em menos de um minuto. A rápida redistribuição fora do SNC resulta em neutralização da ação em 3 a 8 minutos após a cessação da infusão. É bem tolerado quando seu uso é direcionado para sedação consciente, mas tem potencial para efeitos adversos agudos que incluem depressão respiratória, apneia e bradiarritmias; além disso, a infusão prolongada pode causar acidose e miopatias mitocondriais. O veículo usado para a infusão é uma emulsão de soja, que pode ser um meio de cultura para vários organismos. Esse veículo também pode prejudicar a função dos macrófagos e causar anormalidades hematológicas e lipídicas, além de reações anafiláticas.

Etomidato

O etomidato é um imidazol carboxilado que age nas subunidades β_2 e β_3 do receptor de $GABA_A$. Sua ação tem início rápido (1 minuto) e duração curta (menos de 5 minutos). O veículo contendo propilenoglicol tem sido associado a acidose metabólica hiperosmolar. Além disso, o eromidato tem tanto propriedades pró-convulsivantes como anticonvulsivantes e inibe a liberação do cortisol, com consequências possivelmente adversas após uso de longa duração.

8

Benzodiazepínicos e medicamentos que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos

Os primeiros benzodiazepínicos a serem introduzidos foram o clordiazepóxido, em 1959, e o diazepam, em 1963. Ao longo das três décadas seguintes, a segurança e tolerabilidade superiores ajudaram os benzodiazepínicos a substituir os hipnóticos e ansiolíticos mais antigos, como os barbitúricos e o meprobamato. Existem inúmeros benzodiazepínicos e medicamentos de ação sobre os receptores benzodiazepínicos que são sintetizados e comercializados mundialmente. Muitos desses agentes não se encontram nos Estados Unidos, e alguns benzodiazepínicos foram suspensos devido à falta de uso. A Tabela 8.1 lista os agentes disponíveis atualmente nos Estados Unidos.

Os benzodiazepínicos derivam seu nome de sua estrutura molecular. Compartilham um efeito comum sobre os receptores que foram denominados de benzodiazepínicos, os quais, por sua vez, modulam a atividade do ácido γ-aminobutírico (GABA). Os agonistas não benzodiazepínicos, como zolpidem, zaleplom e eszopiclona* – os chamados "medicamentos Z" –, são discutidos neste capítulo, porque seus efeitos clínicos resultam de domínios de ligação localizados próximos aos receptores benzodiazepínicos. O flumazenil, um antagonista dos receptores benzodiazepínicos utilizado para reversão da sedação induzida pelos benzodiazepínicos e no tratamento de ocorrência de *overdose* destes, também é estudado aqui.

Como os benzodiazepínicos têm um efeito ansiolítico e sedativo rápido, são utilizados com mais frequência no tratamento imediato de insônia, agitação e ansiedade, inclusive aquela associada a qualquer transtorno psiquiátrico. Além disso, são usados como anestésicos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, bem como tratamento preferencial para a catatonia. Devido ao risco de dependência psicológica e física associado à utilização de benzodiazepínicos a longo prazo, é essencial a avaliação contínua quanto à necessidade clínica persistente desses medicamentos nos indivíduos sob tratamento. Na maioria dos pacientes, devido à natureza de seus transtornos, muitas vezes é melhor que os benzodiazepínicos sejam usados em conjunto com psicoterapia e quando os agentes alternativos tenham sido tentados e apresentado ineficácia ou má tolerabilidade. Em muitos dos transtornos de ansiedade crônicos, medicamentos antidepressivos como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) são usados atualmente como tratamentos principais, com os benzodiazepínicos sendo utilizados como coadjuvantes. O abuso destes últimos é raro, geralmente ocorrendo em pacientes que abusam de prescrição múltipla de medicamentos e do consumo de substâncias recreativas.

* N. de R. T.: Nos Estados Unidos, a zopiclona não é comercializada, somente o seu isômero, a eszopiclona.

TABELA 8.1
Preparações e doses dos medicamentos, disponíveis nos Estados Unidos, que atuam sobre os receptores benzodiazepínicos

Medicamento	Dose equivalente	Dose habitual de adulto (mg)	Apresentação
Diazepam	5	2,5-40	Comprimidos de 2, 5 e 10 mg
			Comprimidos de liberação lenta de 15 mg
Clonazepam	0,25	0,5-4	Comprimidos de 0,5, 1 e 2 mg
Alprazolam	0,5	0,5-6	Comprimidos de 0,25, 0,5, 1 e 2 mg
			Comprimidos de liberação prolongada de 1,5 mg
Lorazepam	1	0,5-6	Comprimidos de 0,5, 1 e 2 mg 4 mg/mL, parenteral
Oxazepam*	15	15-120	Cápsulas de 7,5, 10, 15 e 30 mg
			Comprimidos de 15 mg
Clordiazepóxido	25	10-100	Comprimidos e cápsulas de 5, 10 e 25 mg
Clorazepato*	7,5	15-60	Comprimidos de 3,75, 7,5 e 15 mg
			Comprimidos de liberação lenta de 11,25 e 22,5 mg
Midazolam	0,25	1-50	5 mg/mL, parenteral, em ampolas de 1, 2, 5 e 10 mL
Flurazepam	15	15-30	Cápsulas de 15 e 30 mg
Temazepam*	15	7,5-30	Cápsulas de 7,5, 15 e 30 mg
Triazolam*	0,125	0,125-0,25	Comprimidos de 0,125 e 0,25 mg
Estazolam	1	1-2	Comprimidos de 1 e 2 mg
Quazepam*	5	7,5-15	Comprimidos de 7,5 e 15 mg
Zolpidem	10	5-10	Comprimidos de 5 e 10 mg
	5	6,25-12,5	Comprimidos de 6,25 e 12,5 mg
Zaleplom*	10	5-20	Cápsulas de 5 e 10 mg
Eszopiclona*	1	1-3	Comprimidos de 1, 2 e 3 mg
Flumazenil	0,05	0,2-0,5/min	0,1 mg/mL em ampolas com 5 e 10 mL

* N. de R. T.: Não disponíveis no Brasil.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Com exceção do clorazepato, todos os benzodiazepínicos são completamente absorvidos após sua administração oral e atingem o pico de seus níveis séricos em 30 minutos a 2 horas. O metabolismo do clorazepam, no estômago, converte-o em desmetildiazepam, sendo, então, completamente absorvido.

A absorção, o tempo necessário para atingir o pico da concentração e o início de ação são mais rápidos para o diazepam, o lorazepam, o alprazolam, o triazolam e o estazolam. O início rápido dos efeitos é importante para pessoas que usam uma única dose de benzodiazepínico a fim de acalmar um surto episódico de ansiedade ou para adormecer rapidamente. Vários benzodiazepínicos são eficazes após injeção intravenosa (IV), enquanto somente o lorazepam e o midazolam têm absorção rápida e confiável após a administração intramuscular (IM).

O diazepam, o clordiazepóxido, o clonazepam, o clorazepato, o flurazepam e o quazepam têm meias-vidas plasmáticas de 30 a mais de 100 horas e são tecnica-

mente descritos como benzodiazepínicos de longa duração. As meias-vidas plasmáticas desses compostos podem ser de até 200 horas em pessoas cujo metabolismo é geneticamente lento. Uma vez que o alcance de níveis estáveis de concentrações plasmáticas dos medicamentos pode levar até duas semanas, as pessoas podem experimentar sintomas e sinais de toxicidade apenas após 7 a 10 dias de tratamento com uma dose que parecia inicialmente estar na faixa terapêutica.

Sob o aspecto clínico, a meia-vida sozinha não determina necessariamente a duração da ação terapêutica da maioria dos benzodiazepínicos. O fato de todos serem lipossolúveis em graus variados significa que os benzodiazepínicos e seus metabólitos ativos ligam-se às proteínas plasmáticas. A extensão dessa ligação é proporcional a sua lipossolubilidade e varia de 70 a 99%. A distribuição, o início e o término da ação após dose única, portanto, são determinados, em grande parte, por essa lipossolubilidade, não pela meia-vida de eliminação. As preparações com alta solubilidade lipídica, como o diazepam e o alprazolam, são absorvidas rapidamente pelo trato gastrintestinal (GI) e distribuem-se de modo rápido ao cérebro por difusão passiva em um gradiente de concentração, resultando em início de ação quase imediato. No entanto, à medida que a concentração do fármaco aumenta no cérebro e diminui na corrente sanguínea, o gradiente de concentração se inverte, e os benzodiazepínicos saem rapidamente do cérebro, resultando em cessação súbita do efeito terapêutico. Medicamentos com meias-vidas de eliminação prolongada, como o diazepam, podem permanecer na corrente sanguínea por um período substancialmente mais longo do que o de sua real ação farmacológica nos receptores benzodiazepínicos, pois a concentração no cérebro diminui de forma rápida em um nível abaixo do necessário para que o efeito seja observável. Em compensação, o lorazepam, que tem meia-vida de eliminação mais curta do que a do diazepam, mas é menos lipossolúvel, tem um início de ação mais lento após dose única, porque o medicamento é absorvido e entra no cérebro de modo mais lento. Contudo, a duração da ação é mais longa após uma dose única, porque o lorazepam leva mais tempo para sair do cérebro e para que os níveis cerebrais diminuam a uma concentração abaixo da que produz o efeito. No uso crônico, algumas dessas diferenças não são tão aparentes, pois os níveis cerebrais estão em equilíbrio com os níveis sanguíneos, que estão mais altos e consistentes. Ainda assim, doses adicionais produzem uma ação mais rápida, porém mais breve, com o diazepam do que com o lorazepam. Os benzodiazepínicos são amplamente distribuídos no tecido adiposo; por conseguinte, após sua interrupção, esses medicamentos podem persistir no organismo por mais tempo do que seria esperado a partir de suas meias-vidas de eliminação. Além disso, a meia-vida dinâmica (i.e., a duração da ação no receptor) pode ser mais longa do que a meia-vida de eliminação.

As vantagens dos medicamentos de meia-vida longa sobre os de meia-vida curta incluem doses menos frequentes, menor variação nas concentrações plasmáticas e sintomas de abstinência menos graves. As desvantagens incluem acúmulo do medicamento, aumento do risco de comprometimento psicomotor diurno e maior sedação diurna.

As meias-vidas do lorazepam, do oxazepam, do temazepam e do estazolam estão entre 8 e 30 horas. O alprazolam tem uma meia-vida de 10 a 15 horas, e o triazolam apresenta a meia-vida mais curta (2 a 3 horas) de todos os benzodiazepínicos administrados por via oral. As vantagens dos medicamentos de meia-vida curta sobre os de meia-vida longa incluem ausência de acúmulo do medicamento e menos sedação diurna. As desvantagens envolvem doses mais frequentes e síndromes de abstinência mais precoces e mais graves. A insônia de rebote e a amnésia anterógrada são consideradas mais problemáticas com os agentes de meia-vida curta do que com os de meia-vida longa.

Uma vez que a administração de medicamentos mais frequente do que o tempo da meia-vida de eliminação produz acúmulo, agentes como o diazepam e o flurazepam se acumulam com as dosagens diárias, resultando em aumento da sedação diurna.

Alguns benzodiazepínicos (p. ex., o oxazepam) são conjugados diretamente por glicuronidação e são excretados, mas a maioria deles é oxidada primeiramente pelo citocromo P450 (CYP) 3A4 e 2C19, muitas vezes em metabólitos ativos. A seguir, esses metabólitos podem ser hidroxilados em outro metabólito ativo. Por exemplo, o diazepam é oxidado em desmetildiazepam, o qual, por sua vez, é hidroxilado para produzir oxazepam. Esses produtos sofrem glicuronidação em metabólitos inativos. Vários benzodiazepínicos (p. ex., o diazepam e o clordiazepóxido) apresentam o mesmo metabólito ativo (desmetildiazepam), que tem uma meia-vida de eliminação superior a 120 horas. O flurazepam, um benzodiazepínico lipossolúvel utilizado como hipnótico que tem uma meia-vida de eliminação curta, possui um metabólito ativo (desalquilflurazepam) com meia-vida superior a 100 horas. Esse é outro motivo pelo qual a duração da ação de um benzodiazepínico talvez não corresponda à meia-vida do medicamento original.

O zaleplom, o zolpidem e a eszopiclona são estruturalmente diferentes e variam em sua ligação às subunidades do receptor GABA. Os benzodiazepínicos ativam todos os três sítios específicos de ligação GABA-benzodiazepínicos (GABA-BZ) do receptor $GABA_A$, que abre os canais de cloreto e reduz a taxa de disparos neuronais e musculares. O zolpidem, o zaleplom e a eszopiclona têm seletividade para certas subunidades do receptor do GABA. Esse fato deve ser responsável pela seletividade de seus efeitos sedativos e pela relativa falta de efeitos relaxantes musculares e anticonvulsivantes.

O zolpidem, o zaleplom e a eszopiclona são rapidamente bem absorvidos após a administração oral, embora a absorção possa ser atrasada em até 1 hora se forem ingeridos com alimentos. O zolpidem atinge o pico de concentração plasmática em 1,6 hora e tem uma meia-vida de 2,6 horas. O zaleplom atinge seu pico de concentração em 1 hora e tem uma meia-vida também de 1 hora. A eszopiclona, se ingerida de imediato após uma refeição abundante, com muita gordura, tem o pico postergado por aproximadamente 1 hora, reduzindo os efeitos sobre o início do sono. A fase terminal da meia-vida de eliminação é de aproximadamente 6 horas em adultos sadios. A eszopiclona liga-se fracamente às proteínas do plasma (52 a 59%).

O metabolismo rápido e a falta de metabólitos ativos do zolpidem, do zaleplom e da eszopiclona evitam o acúmulo de concentração plasmática que ocorre com o uso a longo prazo de benzodiazepínicos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Insônia

Visto que a insônia pode ser um sintoma de distúrbio físico ou de transtorno psiquiátrico, os hipnóticos não devem ser utilizados por mais de 7 a 10 dias consecutivos sem uma investigação ampla de sua causa. Contudo, de fato, muitos pacientes têm alterações de sono de longa duração e beneficiam-se enormemente com o uso crônico de agentes hipnóticos. O temazepam, o flurazepam e o triazolam são os benzodiazepínicos com indicação exclusiva para insônia. O zolpidem, o zaleplom e a eszopiclona também são indicados apenas para insônia. Embora esses "medicamentos z" não estejam, em geral, associados à insônia de rebote após sua utilização por períodos curtos, alguns pacientes experimentam aumento das dificuldades de sono nas primeiras noites após sua interrupção. O uso de zolpidem, zaleplom, e eszopiclona durante períodos mais longos do que um mês não está associado à ocorrência tardia de efeitos adversos. Não foi observado desenvolvimento de tolerância para qualquer parâmetro de medidas do sono durante seis meses de ensaios clínicos com a eszopiclona.

O flurazepam, o temazepam, o quazepam, o estazolam e o triazolam são os benzodiazepínicos aprovados para utilização como hipnóticos. Os benzodiazepínicos hipnóticos diferem principalmente em suas meias-vidas; o flurazepam tem a meia-vida mais longa, e o triazolam, a mais curta. O flurazepam pode ser associado a menor comprometimento cognitivo no dia seguinte a sua administração, e o triazolam pode ser relacionado a ansiedade de rebote moderada e amnésia anterógrada. O quazepam pode ser associado a comprometimento diurno, quando utilizado por longo prazo. O temazepam ou o estazolam podem ser opções razoáveis para a maioria dos adultos. O estazolam produz um rápido início do sono e efeito hipnótico por 6 a 8 horas.

O γ-hidroxibutirato (GHB), que é aprovado para o tratamento de narcolepsia e melhora o sono de ondas lentas, também é um agonista do receptor de $GABA_A$, ligando-se a receptores específicos de GHB. Esse medicamento tem a capacidade tanto de reduzir a fissura por substâncias como de induzir dependência, abuso e crises epiléticas de ausência, em consequência de ações complexas nos sistemas dopaminérgicos tegmentais.

Transtornos de ansiedade

Transtorno de ansiedade generalizada. Os benzodiazepínicos são muito eficazes para o alívio da ansiedade associada ao transtorno de ansiedade generalizada (TAG). A maioria das pessoas deve ser tratada por um período predeterminado, específico e relativamente breve. Contudo, em virtude de o TAG ser crônico, com alta taxa de recorrência, alguns pacientes podem necessitar de tratamento de manutenção de longo prazo com benzodiazepínicos.

Transtorno de pânico. O alprazolam e o clonazepam, ambos benzodiazepínicos de alta potência, são utilizados com frequência para o transtorno de pânico com ou sem agorafobia. Embora os ISRSs também sejam indicados para o tratamento desse transtorno, os benzodiazepínicos têm a vantagem de atuar rapidamente e não causar disfunção sexual significativa, nem aumento de peso. No entanto, os ISRSs são ainda preferidos porque visam condições comórbidas frequentes, como a depressão e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Os benzodiazepínicos e os ISRSs podem ser iniciados em conjunto para tratar os sintomas agudos de pânico; o uso dos benzodiazepínicos pode ser reduzido gradativamente após três a quatro semanas, uma vez que sejam observados os benefícios terapêuticos dos ISRSs.

Fobia social. O clonazepam tem-se mostrado um tratamento eficaz para a fobia social. Além disso, outros benzodiazepínicos (p. ex., diazepam) têm sido utilizados como medicamentos auxiliares para o tratamento dessa fobia.

Outros transtornos de ansiedade. Os benzodiazepínicos são utilizados como adjuvantes no tratamento do transtorno da adaptação com ansiedade, na ansiedade patológica associada a eventos da vida (p. ex., após um acidente), no TOC e no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

Ansiedade associada a depressão. Os pacientes deprimidos experimentam frequentemente ansiedade significativa, e os medicamentos antidepressivos podem causar a exacerbação inicial desses sintomas. Por esse motivo, os benzodiazepínicos são indicados para o tratamento da ansiedade associada a depressão.

Transtornos bipolares I e II

O clonazepam, o lorazepam e o alprazolam são eficazes no manejo de episódios maníacos agudos e como auxiliares no tratamento de manutenção em lugar dos antipsicóticos. Como coadjuvante do lítio ou da lamotrigina, o clonazepam pode aumentar o intervalo entre os ciclos e reduzir o número de episódios depressivos. Muitas vezes, os benzodiazepínicos desempenham um papel importante, auxiliando os pacientes com transtorno bipolar a obter um sono melhor.

Catatonia

O lorazepam, às vezes em doses baixas (menos de 5 mg por dia), outras vezes em doses muito altas (12 mg por dia ou mais), é de uso comum para tratar a catatonia aguda, que é mais frequentemente associada ao transtorno bipolar do que à esquizofrenia. Diz-se que outros benzodiazepínicos também são úteis nesse tratamento, contudo, não há ensaios controlados válidos sobre esses agentes na catatonia. A catatonia crônica não responde tão bem aos benzodiazepínicos. O tratamento definitivo para a catatonia é a eletroconvulsoterapia.

Acatisia

O medicamento de primeira linha para a acatisia é, mais comumente, um antagonista dos receptores β-adrenérgicos. Entretanto, os benzodiazepínicos também são eficazes em alguns casos.

Doença de Parkinson

Um pequeno número de pacientes com doença de Parkinson idiopática responde à utilização de longo prazo do zolpidem com redução da bradicinesia e da rigidez. A dose de zolpidem de 10 mg quatro vezes ao dia pode ser tolerada sem sedação durante vários anos.

Outras indicações psiquiátricas

O clordiazepóxido e o clorazepato são utilizados para o manejo dos sintomas da abstinência alcoólica. Os benzodiazepínicos (especialmente o lorazepam via IM) são usados para a agitação, tanto a induzida por substâncias (exceto anfetamina) quanto a psicótica, em contexto de emergência. Os benzodiazepínicos também têm sido empregados, nas entrevistas assistidas por medicamentos, no lugar do amobarbital e no tratamento da catatonia.

Flumazenil para *overdose* de benzodiazepínicos

O flumazenil é usado para reverter os efeitos colaterais psicomotores, amnésicos e sedativos dos agonistas dos receptores de benzodiazepínicos, incluindo benzodiazepínicos, zolpidem e zaleplom. O flumazenil é administrado por via IV e tem uma meia-vida de 7 a 15 minutos. Seus eventos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, tonturas, agitação, labilidade emocional, vasodilatação cutânea, dor no local da injeção, fadiga, perturbação da visão e cefaleia. O efeito adverso grave mais comum associado ao uso de flumazenil é a precipitação de convulsões, que tem mais probabilidade de ocorrer em pessoas com transtornos convulsivos, naquelas que são fisicamente dependentes de benzodiazepínicos ou nas que tenham ingerido grandes quantidades desses medicamentos. O flumazenil isoladamente pode perturbar a evocação da memória.

Em *overdose* de múltiplos medicamentos, os efeitos tóxicos (p. ex., convulsões e arritmias cardíacas) de outros agentes (p. ex., os antidepressivos tricíclicos [ADTs]) podem ocorrer com a reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos pelo flumazenil. Por exemplo, as convulsões causadas por uma *overdose* de ADTs podem ter sido parcialmente tratadas em uma pessoa que tenha ingerido também uma *overdose* de benzodiazepínicos. Com o tratamento com o flumazenil, as convulsões ou as arritmias cardíacas induzidas pelos ADTs podem aparecer e levar a óbito. O flumazenil não reverte os efeitos do etanol, dos barbitúricos ou dos opioides.

Para o manejo inicial de uma *overdose* conhecida ou suspeita de benzodiazepínicos, a dosagem inicial recomendada do flumazenil é de 0,2 mg (2 mL) administrados por via IV durante 30 segundos. Se a consciência desejada não for obtida após 30 segundos, uma dose adicional de 0,3 mg (3 mL) pode ser administrada durante 30 segundos. Doses adicionais de 0,5 mg (5 mL) podem ser administradas durante 30 segundos em intervalos de 1 minuto até a quantidade acumulada de 3 mg. O clínico não deve apressar a administração do flumazenil. Deve ser estabelecida uma via aérea garantida e um acesso IV antes da administração do medicamento. Os pacientes devem ser despertados gradativamente.

A maioria das pessoas com *overdose* de benzodiazepínicos responde à dose acumulada de 1 a 3 mg de flumazenil; doses acima de 3 mg não produzem efeitos adicionais confiáveis. Se o paciente não responder 5 minutos após receber uma dose acumulada de 5 mg de flumazenil, é provável que a causa principal da sedação não seja um agonista dos receptores benzodiazepínicos, e é improvável que o flumazenil adicional tenha algum efeito.

A sedação pode retornar em 1 a 3% das pessoas tratadas com flumazenil. Isso pode ser evitado ou tratado com doses repetidas do medicamento em intervalos de 20 minutos. Para o tratamento repetido, não mais do que 1 mg (administrado em doses de 0,5 mg por minuto) deve ser fornecido por vez, e não mais do que 3 mg devem ser oferecidos no período de 1 hora.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

O efeito colateral mais comum dos benzodiazepínicos é a sonolência, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes. Devido a esse evento adverso, os pacientes devem ser advertidos a ter cuidado ao dirigir veículos ou utilizar máquinas quando sob uso desses medicamentos. Sonolência pode estar presente no dia seguinte à noite em que foi administrado o benzodiazepínico para insônia, a chamada sedação diurna residual. Alguns pacientes também experimentam ataxia (menos de 2%) e tonturas (menos de 1%). Esses sintomas podem levar a quedas e a fraturas de quadril, especialmente em idosos. Os efeitos adversos mais graves ocorrem quando outras substâncias sedativas, como o álcool, são ingeridas concomitantemente. Essas combinações podem levar a sonolência acentuada, desinibição ou mesmo depressão respiratória. Com pouca frequência, os agonistas de receptores benzodiazepínicos produzem déficits cognitivos leves que podem comprometer o desempenho no trabalho. As pessoas que estão sob uso desses agonistas também devem ser alertadas sobre a necessidade de cautela adicional quando estiverem dirigindo veículo ou trabalhando com maquinaria perigosa.

Os benzodiazepínicos de alta potência, em especial o triazolam, podem produzir amnésia anterógrada. Um aumento paradoxal da agressividade foi relatado em indivíduos com lesão cerebral preexistente. Reações alérgicas a esses medicamentos são raras, mas alguns estudos relatam exantemas maculopapulares e prurido generalizado. Os sintomas de intoxicação pelos benzodiazepínicos incluem confusão, fala arrastada, ataxia, sonolência, dispneia e hiporreflexia.

O triazolam tem recebido atenção significativa na mídia devido a uma alegada associação com manifestações comportamentais agressivas graves. Portanto, o fabricante recomenda que o medicamento seja utilizado por não mais que 10 dias para o tratamento da insônia e que os médicos avaliem cuidadosamente a ocorrência de qualquer pensamento anormal ou mudança comportamental em indivíduos tratados com esse fármaco, considerando de modo apropriado todas as causas potenciais. O triazolam foi banido da Grã-Bretanha em 1991.

O zolpidem também tem sido associado a comportamento automático e amnésia.

Pacientes idosos ou com doença hepática têm mais probabilidade de apresentar efeitos adversos e toxicidade por benzodiazepínicos, incluindo coma hepático,

especialmente quando os medicamentos são administrados em doses repetidas ou elevadas. Os benzodiazepínicos podem comprometer de modo significativo a respiração em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e apneia do sono. O alprazolam pode exercer efeito estimulante direto do apetite e causar aumento de peso. Os benzodiazepínicos devem ser utilizados com cuidado em pacientes com história de abuso de substâncias, perturbações cognitivas, doença renal, doença hepática, porfiria, depressão do sistema nervoso central (SNC) e miastenia grave.

Alguns dados indicam que os benzodiazepínicos são teratogênicos; por isso, seu uso durante a gestação não é indicado. Além disso, a utilização no terceiro trimestre pode precipitar uma síndrome de abstinência no recém-nascido. Esses agentes são secretados no leite materno em concentrações suficientes para afetar o bebê, causando dispneia, bradicardia e sonolência.

O zolpidem e o zaleplom, em geral, são bem tolerados. Com doses diárias de 10 mg de zolpidem e acima de 10 mg de zaleplom, um pequeno número de pessoas experimenta tonturas, sonolência, dispepsia ou diarreia. O zolpidem e o zaleplom são secretados no leite materno e, por isso, contraindicados para uso em lactantes. Suas doses devem ser reduzidas em idosos e em pacientes com comprometimento hepático.

Em casos raros, o zolpidem pode causar alucinações e modificações no comportamento. Sua coadministração com os ISRSs pode prolongar a duração das alucinações em pacientes suscetíveis.

Em idosos, a eszopiclona apresenta uma relação dose-resposta para os efeitos colaterais de dor, boca seca e gosto desagradável, sendo a relação mais evidente para este último.

Tolerância, dependência e abstinência

Quando os benzodiazepínicos são utilizados por períodos curtos (uma a duas semanas), em doses moderadas, geralmente não causam efeitos significativos de tolerância, dependência ou abstinência. Os benzodiazepínicos de ação breve (p. ex., o triazolam) podem ser uma exceção a essa regra, já que alguns indivíduos têm relatado aumento da ansiedade no dia seguinte após ingerirem uma única dose do medicamento e então cessarem seu uso. Alguns pacientes também relatam tolerância para os efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos e necessitam de doses maiores para manter a remissão clínica dos sintomas.

O surgimento de uma síndrome de abstinência, também denominada síndrome de descontinuação, depende do tempo durante o qual o paciente usou o benzodiazepínico, da dose que estava ingerindo, do ritmo em que o medicamento é reduzido e da meia-vida do composto. A síndrome de abstinência dos benzodiazepínicos consiste em ansiedade, nervosismo, sudorese, inquietação, irritabilidade, fadiga, sensação de cabeça vazia, tremor, insônia e fraqueza (Tab. 8.2). Sua interrupção brusca, em particular dos que têm meia-vida curta, está associada com sintomas graves de abstinência, que podem incluir depressão, paranoia, *delirium* e convulsões. Esses sintomas graves têm maior probabilidade de ocorrer se o flumazenil for utilizado para a reversão rápida dos efeitos dos agonistas dos

receptores benzodiazepínicos. Algumas manifestações da síndrome podem ocorrer em até 90% dos indivíduos tratados com esses agentes. O desenvolvimento de uma síndrome grave de abstinência é observado somente em indivíduos que tenham usado altas doses por longos períodos. O surgimento da síndrome pode ser postergado por uma a duas semanas em pacientes que estavam usando benzodiazepínicos com meias-vidas longas. O alprazolam parece estar particularmente associado a uma síndrome de abstinência imediata e grave, devendo ser retirado de forma gradativa.

Quando o medicamento está para ser interrompido, ele deve ser retirado gradativamente (25% por semana); de outra forma, são prováveis os sintomas de recorrência ou rebote. A monitoração de quaisquer sintomas de abstinência (possivelmente com uma escala de avaliação padronizada) e o apoio psicológico ao paciente são úteis na interrupção bem-sucedida dos benzodiazepínicos. Há relatos de que a utilização concomitante de carbamazepina durante a retirada dos benzodiazepínicos permite um processo mais rápido e mais bem tolerado do que a retirada gradativa isolada. A faixa de dosagem de carbamazepina utilizada para facilitar essa retirada é de 400 a 500 mg por dia. Alguns clínicos descrevem uma dificuldade particular na redução gradativa e na interrupção do alprazolam, especialmente em pacientes que estiveram recebendo altas doses por longos períodos. Há relatos de interrupção bem-sucedida do alprazolam mediante sua troca por clonazepam, que é, então, retirado gradativamente.

O zolpidem e o zaleplom podem produzir uma síndrome leve de abstinência, que dura um dia após a utilização prolongada em doses terapêuticas mais altas. Raramente, o paciente que está usando zolpidem aumenta por conta própria a dose diária para 300 a 400 mg por dia. A interrupção abrupta de doses tão altas pode causar sintomas de abstinência por quatro dias ou mais. Não há desenvolvimento de tolerância aos efeitos sedativos do zolpidem e do zaleplom.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações mais comuns e potencialmente mais perigosas dos agonistas dos receptores de benzodiazepínicos são sedação excessiva e depressão respiratória, que ocorrem quando os benzodiazepínicos, o zolpidem ou o zaleplom são administrados de forma concomitante com outros depressores do SNC, como álcool, barbitúricos, agentes tricíclicos e tetracíclicos, antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs), opioides e anti-histamínicos. Há mais probabilidade de ocorrer ataxia e

TABELA 8.2
Sinais e sintomas de abstinência de benzodiazepínicos

Ansiedade	Tremor
Irritabilidade	Despersonalização
Insônia	Hiperestesia
Hiperacusia	Mioclonias
Náuseas	*Delirium*
Dificuldade de concentração	Convulsões

disartria quando são combinados o lítio e os antipsicóticos com o clonazepam. Há relatos de que a combinação de benzodiazepínicos com clozapina causa *delirium*, devendo ser evitada. A cimetidina, o dissulfiram, a isoniazida, os estrógenos e os anticoncepcionais orais aumentam as concentrações plasmáticas de diazepam, clordiazepóxido, clorazepato e flurazepam. A cimetidina aumenta as concentrações plasmáticas do zaleplom. No entanto, os antiácidos podem reduzir a absorção de benzodiazepínicos pelo trato GI. As concentrações plasmáticas do triazolam e do alprazolam são elevadas a quantidades potencialmente tóxicas pela nefazodona e pela fluvoxamina. O fabricante da nefazodona recomenda que a dosagem do triazolam seja reduzida em 75% e a do alprazolam em 50%, quando administrados concomitantemente com nefazodona. Preparações sem prescrição do fitoterápico *kava*, anunciado como "tranquilizante natural", podem potencializar a ação de agonistas dos receptores de benzodiazepínicos pela superativação sinergística dos receptores GABA. A carbamazepina pode baixar a concentração plasmática do alprazolam. Os antiácidos e os alimentos podem reduzir a concentração plasmática dos benzodiazepínicos, e a nicotina pode aumentar seu metabolismo. A rifamicina, a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital aumentam significativamente o metabolismo do zaleplom. Os benzodiazepínicos tendem a aumentar a concentração plasmática da fenitoína e da digoxina. Os ISRSs podem prolongar e exacerbar a gravidade das alucinações induzidas pelo zolpidem. Há relatos de morte quando o lorazepram é administrado com a olanzapina.

As isoenzimas CYP 3A4 e 2E1 estão envolvidas no metabolismo da eszopiclona. Esse medicamento não mostrou ser inibidor potencial das isoenzimas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 em hepatócitos humanos criopreservados. A coadministração de 3 mg de eszopiclona em indivíduos recebendo 400 mg de cetoconazol, um potente inibidor da CYP 3A4, resultou em aumento de 2,2 vezes na exposição à eszopiclona.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Não há interferências laboratoriais conhecidas associadas à utilização de benzodiazepínicos, zolpidem e zaleplom.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

A decisão clínica de tratar um paciente ansioso com um benzodiazepínico deve ser considerada com cuidado. As causas sistêmicas de ansiedade (p. ex., disfunção da tireoide, cafeinismo e medicamentos prescritos) devem ser excluídas. O uso dos benzodiazepínicos deve ser iniciado com uma dose baixa, e o paciente deve ser instruído sobre as propriedades sedativas e o potencial de abuso do medicamento. A duração estimada da terapia deve ser decidida no início, e a necessidade de tratamento continuado deve ser reavaliada pelo menos mensalmente, devido aos problemas associados à utilização a longo prazo. Contudo, certos pacientes com transtornos de ansiedade não respondem a outros tratamentos, apenas ao uso prolongado de benzodiazepínicos.

Os benzodiazepínicos estão disponíveis em diversas formulações. O clonazepam está disponível em fórmula sublingual, que facilita seu uso em pacientes com dificuldades para engolir comprimidos. O alprazolam está disponível em uma forma de liberação estendida, o que reduz a frequência das doses. Alguns benzodiazepínicos são mais potentes do que outros, uma vez que um composto necessita de uma dose relativamente mais baixa do que outro para obter o mesmo efeito. Por exemplo, é necessário 0,25 mg de clonazepam para conseguir o mesmo efeito de 5 mg de diazepam; portanto, o clonazepam é considerado um benzodiazepínico de alta potência. De modo inverso, o oxazepam tem uma equivalência de dosagem aproximada de 15 mg, sendo considerado de baixa potência.

O zaleplom encontra-se disponível em cápsulas de 5 e 10 mg. Uma dose única de 10 mg é a habitual para adultos. Essa dose pode ser aumentada ao máximo de 20 mg, quando tolerado. Pode-se esperar que uma dose isolada de zaleplom possibilite 4 horas de sono com comprometimento residual mínimo. Para pessoas acima de 65 anos ou com comprometimento hepático, é recomendada uma dose inicial de 5 mg.

A eszopiclona está disponível em comprimidos de 1, 2 e 3 mg. A dose inicial não deve exceder 1 mg em pacientes com comprometimento hepático grave e nos que usam inibidores potentes da CYP 3A4. A dose recomendada para melhorar o início do sono e/ou sua manutenção é de 2 a 3 mg para adultos (idades de 18 a 64 anos) e 2 mg para idosos (65 anos ou mais). A dose de 1 mg é para o início do sono em pacientes mais idosos cuja queixa primária seja a dificuldade de adormecer.

A Tabela 8.1 lista as preparações e as doses dos medicamentos discutidos neste capítulo.

RAMELTEON

O ramelteon, um medicamento não benzodiazepínico para insônia, foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 2005.*

Ações farmacológicas

Ao contrário de outros agentes hipnóticos discutidos neste capítulo, o ramelteon não atua sobre o sistema dos benzodiazepínicos ou do GABA. Ele age especificamente sobre os receptores MT1 e MT2 da melatonina no núcleo supraquiasmático (NSQ) do diencéfalo. O NSQ regula os ritmos de 24 horas, ou circadianos, que incluem o ciclo sono-vigília.

O ramelteon é absorvido rapidamente, e o pico das concentrações ocorre 30 a 90 minutos após a administração oral em jejum. Sua meia-vida de eliminação é de 1 a 2,6 horas, e a do seu metabólito ativo, de 2 a 5 horas.

Indicações terapêuticas

O ramelteon está indicado para o tratamento de insônia caracterizada pela dificuldade de iniciar o sono.

* N. de R. T.: Não disponível no Brasil.

Precauções e reações adversas

Os eventos adversos mais comuns observados com o ramelteon foram sonolência, tontura e fadiga. Esse medicamento tem sido associado a redução dos níveis de testosterona e aumento dos níveis de prolactina. Não há evidência de abuso ou dependência, e o medicamento não é classificado como substância controlada.

Interações medicamentosas

A CYP1A2 é a principal isoenzima envolvida no metabolismo hepático do ramelteon.

Interferências laboratoriais

Não existem informações de que o ramelteon interfira em testes de laboratório. Os níveis de prolactina e de testosterona devem ser monitorados se os pacientes desenvolverem sinais e sintomas que afetem a lactação, a menstruação, a libido ou a fertilidade durante o tratamento.

Dosagem e diretrizes clínicas

A dose recomendada para utilização a longo prazo em adultos é de 8 mg ingeridos 30 minutos antes de deitar. O ramelteon não deve ser combinado com a fluvoxamina, nem ser utilizado em pacientes com comprometimento hepático grave.

9 Bupropiona

A bupropiona é um antidepressivo que inibe a recaptação da noradrenalina e da dopamina, mas não age sobre o sistema serotonérgico como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Isso resulta no perfil de efeitos colaterais caracterizado por um pequeno risco de disfunção sexual ou sedação, com moderada perda de peso durante o tratamento agudo e de longo prazo. Nenhuma síndrome de supressão foi relacionada com a interrupção da bupropiona. Embora utilizada cada vez mais como monoterapia de primeira linha, uma porcentagem substancial da utilização da bupropiona é como medicamento adjuvante a outros antidepressivos, com mais frequência aos ISRSs. A bupropiona é usada no tratamento para interrupção do tabagismo.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Estão disponíveis três formulações da bupropiona: a de liberação imediata (administrada três vezes ao dia); a de liberação prolongada (administrada duas vezes ao dia); e a de liberação estendida (administrada uma vez ao dia). As diferentes versões do medicamento contêm o mesmo ingrediente ativo, mas diferem em farmacocinética e dosagem. Existem relatos de inconsistência na bioequivalência entre as várias versões genéricas e de marcas comerciais da bupropiona. Quaisquer alterações em sua tolerabilidade ou eficácia clínica em um paciente que vinha melhorando com esse medicamento devem suscitar uma investigação para saber se tais alterações correspondem à troca para uma nova formulação.

A bupropiona de liberação imediata é bem absorvida pelo trato gastrintestinal (GI). O pico da concentração plasmática é, em geral, atingido dentro de 2 horas após a administração oral, e o pico dos níveis da versão de liberação prolongada é observado após 3 horas. A meia-vida média do composto é de 12 horas, com uma faixa de 8 a 40 horas. O pico dos níveis da bupropiona de liberação estendida ocorre 5 horas após a ingestão. Isso leva a um tempo mais prolongado para atingir a concentração plasmática máxima ($t_{máx}$), porém mantém pico e depressão comparáveis aos da concentração plasmática atingida com as outras formulações. A exposição de 24 horas, que ocorre após a administração da versão de liberação estendida de 300 mg uma vez ao dia, é equivalente à possibilitada pela preparação de liberação prolongada de 150 mg duas vezes ao dia. Clinicamente, isso permite a ingestão do medicamento uma vez ao dia, pela manhã. Os níveis plasmáticos também são reduzidos à noite, tornando menos provável que alguns pacientes experimentem insônia relacionada ao tratamento.

Presume-se que o mecanismo de ação antidepressiva da bupropiona envolva a inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina. A bupropiona liga-se ao

transportador de dopamina no cérebro. Os efeitos desse medicamento sobre a interrupção do tabagismo podem estar relacionados às suas ações sobre as vias dopaminérgicas de recompensa ou à inibição de receptores nicotínicos de acetilcolina.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Depressão

Embora sobrepujada pelos ISRSs como tratamento de primeira linha para a depressão maior, a eficácia terapêutica da bupropiona na doença depressiva está bem estabelecida tanto em situações ambulatoriais como de internação. As taxas observadas de resposta e remissão são comparáveis às detectadas com os ISRSs. Verificou-se que a bupropiona previne os episódios depressivos maiores sazonais em pacientes com história de transtorno afetivo sazonal.

Interrupção do tabagismo

A bupropiona está indicada para utilização em combinação com programas de modificação comportamental para cessar o tabagismo. É destinada a pacientes que estejam muito motivados e que resolvam receber alguma forma de apoio comportamental estruturado. A bupropiona é mais eficaz quando combinada com substitutos da nicotina.

Transtornos bipolares

A bupropiona tem menos probabilidade do que os antidepressivos tricíclicos de precipitar mania em pessoas com transtorno bipolar I e do que outros antidepressivos de exacerbar ou induzir transtorno bipolar II com ciclagem rápida; contudo, a evidência sobre o uso de bupropiona no tratamento de pacientes com doença bipolar é limitada.

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

A bupropiona é utilizada como agente de segunda linha, depois dos simpatomiméticos, no tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Não foi comparada com medicamentos comprovados para o transtorno, como o metilfenidato ou a atomoxetina, para o TDAH da infância ou da vida adulta. A bupropiona é uma escolha adequada para pacientes com TDAH comórbido à depressão ou ao transtorno da conduta ou abuso de substâncias. Pode ser usada também em pacientes que desenvolvem tiques devido ao tratamento com psicoestimulantes.

Desintoxicação de cocaína

A bupropiona pode associar-se a sentimentos eufóricos; dessa forma, pode estar contraindicada para indivíduos com história de abuso de substâncias. Entretanto, devido a seus efeitos dopaminérgicos, tem sido explorada como tratamento para reduzir a fissura por cocaína durante a abstinência. Os resultados têm sido inconclusivos, com alguns pacientes exibindo redução da fissura por essa substância e outros relatando aumento.

Transtorno de desejo sexual hipoativo

A bupropiona por vezes é somada a medicamentos como os ISRSs para tratar os efeitos colaterais sexuais e pode ser útil para tratamento de pacientes que não são deprimidos e sofrem de transtorno de desejo sexual hipoativo. Esse agente pode aumentar a excitação, facilitar o orgasmo e auxiliar a obtenção da satisfação sexual.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Cefaleia, insônia, boca seca, tremor e náusea são os efeitos colaterais mais comuns, mas inquietação, agitação e irritabilidade também podem ocorrer. Pacientes com ansiedade grave e transtorno de pânico não devem ser tratados com bupropiona, pois, provavelmente devido aos efeitos potencializadores da neurotransmissão dopaminérgica, ela pode causar sintomas psicóticos, incluindo alucinações, delírios e catatonia, bem como delírio confusional. O mais notável em relação à bupropiona é a ausência de hipotensão ortostática significativa, aumento de peso, sonolência diurna e efeitos anticolinérgicos. Algumas pessoas, entretanto, podem experimentar boca seca, constipação e perda de peso. Também pode ocorrer hipertensão em alguns pacientes, mas a bupropiona não causa outras alterações cardiovasculares ou laboratoriais relevantes. Esse medicamento exerce atividade simpatomimética indireta, produzindo efeitos inotrópicos positivos no miocárdio humano, uma ação que pode refletir-se na liberação de catecolaminas. Alguns indivíduos experimentam comprometimento cognitivo, principalmente dificuldades em encontrar palavras para se expressar.

A preocupação com convulsões tem desencorajado alguns médicos a prescrever a bupropiona para seus pacientes. O risco de convulsões é dose-dependente. Estudos demonstram que, em dosagens de 300 mg por dia ou doses menores da prepatação de liberação prolongada, a incidência de convulsões é de 0,05%, o que não é pior do que a incidência dessa condição com outros antidepressivos. O risco de convulsões aumenta para aproximadamente 0,1% com doses de 400 mg por dia.

Com relação ao traçado específico de ondas no eletroencefalograma (EEG), cerca de 20% dos indivíduos tratados com bupropiona mostram ondas ou oscilações em ponta (*spike waves*), ondas agudas (*sharp waves*) e desaceleração focal, sendo que a probabilidade de ter ondas agudas é maior em mulheres do que em homens. A presença desse traçado de ondas em indivíduos que usam um medicamento conhecido por reduzir o limiar convulsivo pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de convulsões. Outros fatores de risco para convulsões incluem história prévia dessa condição, uso de álcool, retirada recente de benzodiazepínicos, doença cerebral orgânica, traumatismo craniano ou descargas epiletiformes no EEG.

O uso de bupropiona em gestantes não está associado a qualquer risco específico de aumento da taxa de defeitos congênitos. Como esse medicamento é secretado no leite materno, seu uso em lactantes deve ter por base as circunstâncias clínicas da paciente e o julgamento do médico.

Poucas mortes subsequentes a doses excessivas de bupropiona foram relatadas. Resultados fatais, em geral, são associados a doses pesadas e *overdoses* mistas com outras substâncias. As convulsões ocorrem em um terço de todos os casos de *overdose* e são dose-dependentes; os indivíduos que tiveram convulsões ingeriram uma quantidade média significativamente maior. As mortes podem envolver convulsões incontroláveis, bradicardia sinusal e parada cardíaca. Os sintomas de envenenamento envolvem, na maior parte das vezes, convulsões, taquicardia sinusal, hipertensão, sintomas GI, alucinações e agitação. Todas as convulsões são geralmente breves e autolimitadas. Em geral, porém, a bupropiona é mais segura em casos de *overdose* do que os outros antidepressivos, com a possível exceção dos ISRSs.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como a bupropiona é frequentemente combinada com os ISRSs ou a venlafaxina, as interações potenciais são significativas. Verificou-se que a bupropiona tem um efeito sobre a farmacocinética da venlafaxina. Um estudo detectou um aumento considerável dos níveis de venlafaxina e uma consequente redução de O-desmetilvenlafaxina, seu principal metabólito, durante o tratamento combinado com a bupropiona de ação prolongada. A hidroxilação da bupropiona é fracamente inibida pela venlafaxina. Não foram relatadas mudanças substanciais nos níveis plasmáticos dos ISRSs paroxetina e fluoxetina. Contudo, alguns relatos de caso indicam que a combinação de bupropiona com fluoxetina pode ser associada a pânico, *delirium* ou convulsões. A bupropiona em combinação com o lítio pode, raramente, levar à toxicidade sobre o sistema nervoso central (SNC), incluindo convulsões.

Devido à possibilidade de induzir crises hipertensivas, a bupropiona não deve ser utilizada com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Um intervalo de pelo menos 14 dias deve ocorrer, após a interrupção do uso de um IMAO, para iniciar o tratamento com bupropiona. Em alguns casos, o acréscimo de bupropiona pode permitir que pessoas usando agentes antiparkinsonianos baixem as doses de seus medicamentos dopaminérgicos. Entretanto, *delirium*, sintomas psicóticos e movimentos discinéticos podem ser associados à coadministração de bupropiona com agentes dopaminérgicos como levodopa, pergolida, ropinirol, pramipexol, amantadina e bromocriptina. Bradicardia sinusal pode ser observada quando a bupropiona é combinada com o metoprolol.

A carbamazepina pode reduzir as concentrações plasmáticas da bupropiona, e esta pode aumentar as concentrações plasmáticas do ácido valproico.

Estudos de biotransformação *in vitro* da bupropiona verificaram que a formação do metabólito ativo principal, a hidroxibupropiona, é intermediada pela isoenzima do citocromo P450 2B6 (CYP 2B6). A bupropiona tem efeito inibidor significativo sobre a CYP 2D6.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Há um relato indicando que a bupropiona pode apresentar um resultado falso-positivo em exame de anfetaminas urinárias. Não existem outros relatos de interferências laboratoriais claramente associadas ao tratamento com bupropiona. Alterações clinicamente irrelevantes no eletrocardiograma (ECG) (extrassístoles e mudanças inespecíficas do segmento ST-T) e reduções da contagem de leucócitos (em cerca de 10%) foram descritas em um pequeno número de pessoas.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

A bupropiona de liberação imediata encontra-se disponível em comprimidos de 75, 100 e 150 mg; a de liberação prolongada está disponível em comprimidos de 100, 150, 200 e 300 mg; e a de ação estendida vem em comprimidos de 150 e 300 mg.

O início do tratamento com a bupropiona de liberação imediata no adulto médio deve ser com 75 mg por via oral, duas vezes ao dia. No quarto dia, a dose pode ser aumentada para 100 mg três vezes ao dia. Como a dose recomendada é de 300 mg, essa quantidade deve ser mantida por várias semanas antes de ser novamente aumentada. A dose máxima, 450 mg diários, deve ser dividida em 150 mg três vezes ao dia. Devido ao risco de convulsões, os aumentos da dosagem nunca devem exceder 100 mg em três dias; uma dose isolada de bupropiona de liberação imediata jamais deve ultrapassar 150 mg, e a dose diária total não deve exceder 450 mg. O máximo de 400 mg de bupropiona de liberação prolongada deve ser utilizado em um regime de duas vezes ao dia: ou como 200 mg duas vezes ao dia, ou como 300 mg pela manhã e 100 mg à tarde. A dose inicial da versão de liberação prolongada, 100 mg uma vez ao dia, pode ser aumentada para 100 mg duas vezes ao dia após quatro dias. A partir daí, a dose de 150 mg duas vezes ao dia pode ser utilizada. Uma dose isolada de bupropiona de ação prolongada nunca deve exceder 300 mg. A dosagem máxima é de 200 mg duas vezes ao dia da formulação de liberação imediata ou de liberação estendida. Uma vantagem da preparação de liberação estendida é que, após o ajuste apropriado, um total de 450 mg pode ser administrado de uma só vez pela manhã.

Para parar de fumar, o paciente deve começar usando 150 mg diários da bupropiona de liberação prolongada 10 a 14 dias antes da interrupção do tabagismo. No quarto dia, a dosagem deve ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia. O tratamento dura de 7 a 12 semanas.

10
Buspirona

O cloridrato de buspirona é classificado como uma azapirona, mostra-se quimicamente distinto de outros agentes psicotrópicos e age em dois tipos de receptores: de serotonina (5-HT) e de dopamina (D). Tem alta afinidade pelo receptor de serotonina tipo 1A (5-HT_{1A}), atuando como um agonista ou agonista parcial, e afinidade moderada pelo receptor de dopamina tipo 2 (D_2), agindo tanto como agonista quanto como antagonista. Esse medicamento psicotrópico teve sua indicação aprovada para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Acreditava-se, inicialmente, que era a melhor alternativa à classe de medicamentos benzodiazepínicos, por não apresentar efeitos anticonvulsivantes, nem relaxantes musculares. Atualmente, contudo, julga-se que, embora as azapironas, incluindo a buspirona, sejam mais bem toleradas do que os benzodiazepínicos, uma combinação de evidências revela que não são mais eficazes do que eles.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A buspirona é bem absorvida pelo trato gastrintestinal (GI), mas sua absorção é retardada pela ingestão de alimentos. O pico dos níveis plasmáticos é atingido em 40 a 90 minutos após a administração oral. Em doses de 10 a 40 mg, é observada uma farmacocinética linear com doses isoladas. Uma farmacocinética não linear é notada após doses múltiplas. Devido a sua meia-vida curta (2 a 11 horas), necessita de dosagem três vezes ao dia. Um metabólito ativo da buspirona, a 1-pirimidinilpiperazina (1-PP), é cerca de 20% menos potente do que o composto original, mas a concentração no cérebro é até 30% maior. A meia-vida de eliminação da 1-PP é de 6 horas.

A buspirona age como um agonista, agonista parcial ou antagonista dos receptores 5-HT_{1A}. Sua ação mais pronunciada, como agonista pré-sináptico desses receptores, inibe a liberação de serotonina, com consequentes efeitos ansiolíticos. A ação como agonista nos receptores pré-sinápticos parece ser responsável pela atividade antidepressiva.

A buspirona não tem efeito sobre os canais de íons cloretos associados ao ácido γ-aminobutírico (GABA) nesse mecanismo receptor ou no transportador da recaptação de serotonina, alvos de outros medicamentos eficazes no TAG. A buspirona tem também atividade sobre os receptores de serotonina do tipo 2 (5-HT_2) e D_2, embora o significado dos efeitos sobre esses receptores seja desconhecido. Nos receptores D_2, a buspirona apresenta propriedades tanto de agonista como de antagonista. O fato de que leva duas a três semanas para exercer sua ação terapêutica implica que, sejam quais forem, seus efeitos iniciais envolvem a modulação de diversos neurotransmissores e mecanismos intraneuronais.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Transtorno de ansiedade generalizada

A buspirona é um agente ansiolítico de espectro restrito, com eficácia demonstrada somente no tratamento do TAG. Em contraste com os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs) e a venlafaxina, ela não é eficaz no tratamento do transtorno de pânico, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) ou da fobia social. Contudo, tem uma vantagem sobre esses agentes, pois não produz disfunção sexual ou aumento de peso.

Alguma evidência sugere que, comparada com os benzodiazepínicos, a buspirona é, em geral, mais eficaz para sintomas de raiva e hostilidade, igualmente efetiva para sintomas psíquicos de ansiedade e menos eficaz para sintomas somáticos de ansiedade. Seu benefício pleno é evidente apenas em doses acima de 30 mg diários. Comparada com os benzodiazepínicos, a buspirona tem um início de ação postergado e não apresenta qualquer efeito euforizante. Diferentemente dos benzodiazepínicos, ela não tem efeitos imediatos, e o paciente deve ser informado de que uma resposta clínica completa pode levar de duas a quatro semanas. Se for necessária uma resposta imediata, o paciente pode iniciar o tratamento com um benzodiazepínico e então suprimi-lo após começarem os efeitos da buspirona. Às vezes, é desejável a ação sedativa dos benzodiazepínicos, que não é produzida pela buspirona; entretanto, esse efeito pode comprometer o desempenho motor e causar déficits cognitivos.

Outros transtornos

Foram relatados usos clínicos diferentes, mas a maioria deles não foi confirmada em ensaios controlados. A evidência da eficácia da buspirona em alta dosagem (30 a 90 mg diários) para transtornos depressivos não está bem estabelecida. Esse fármaco parece ter uma atividade antidepressiva fraca, o que resultou em sua utilização como agente potencializador em pacientes que deixaram de responder à terapia antidepressiva-padrão. Em um estudo amplo, a potencialização dos ISRSs pela buspirona funcionou tão bem como outras estratégias em geral utilizadas. Às vezes, a buspirona é utilizada para potencializar os ISRSs no tratamento do TOC. Há relatos de que ela pode ser benéfica no tratamento da hipervigilância e de *flashbacks* associados ao transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

Visto que a buspirona não atua sobre o complexo GABA-canais de íons cloretos, ela não é recomendada para abstinência de benzodiazepínicos, álcool ou medicamentos sedativo-hipnóticos, exceto para sintomas de ansiedade comórbidos.

Há ensaios esparsos sugerindo que a buspirona reduz a agressão e a ansiedade em indivíduos com doença cerebral orgânica ou lesões por traumatismo craniano, bruxismo e disfunção sexual induzidos por ISRSs, fissura por nicotina e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

A buspirona não causa aumento de peso, disfunção sexual, sintomas de abstinência ou transtorno do sono significativo. Também não desencadeia sedação, nem comprometimento cognitivo ou psicomotor. Seus efeitos adversos mais comuns são cefaleia, náuseas, tonturas e, raramente, insônia. Nenhuma sedação está associada à buspirona. Algumas pessoas podem relatar uma sensação leve de inquietação, embora esse sintoma possa refletir um transtorno de ansiedade subtratado. Não há mortes relatadas por *overdose*, e a quantidade letal média é estimada em 160 a 550 vezes a dose diária recomendada. A buspirona deve ser utilizada de forma cuidadosa por indivíduos com comprometimento renal ou hepático, gestantes ou lactantes, porém pode ser usada com segurança em idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração de buspirona e haloperidol resulta em aumento das concentrações sanguíneas deste último. A buspirona não deve ser utilizada com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) para evitar episódios hipertensivos, e um intervalo de duas semanas para depuração deve ocorrer entre a interrupção do uso de IMAO e o início do tratamento com buspirona. Os medicamentos e alimentos que inibem a isoenzima do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4), como, por exemplo, eritromicina, itraconazol, nefazodona e suco de pomelo (*grapefruit*), aumentam as concentrações plasmáticas da buspirona.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Doses isoladas de buspirona podem causar elevações transitórias das concentrações do hormônio do crescimento, da prolactina e do cortisol, embora os efeitos não sejam clinicamente significativos.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

A buspirona encontra-se disponível em comprimidos com sulco único de 5 e 10 mg e, com sulco triplo, de 15 e 30 mg;* o tratamento, em geral, é iniciado com 5 mg por via oral três vezes ao dia ou 7,5 mg duas vezes ao dia. A dose pode ser aumentada em 5 mg a cada dois a quatro dias até a faixa habitual de 15 a 60 mg diários.

Substituição de benzodiazepínico por buspirona

A buspirona não tem tolerância cruzada com benzodiazepínicos, barbitúricos ou álcool. Em consequência disso, um problema clínico comum é como iniciar o tratamento com buspirona em pessoas que já estejam usando benzodiazepínicos. Há duas alternativas: primeira, o clínico pode começar o tratamento com buspirona gradativamente, enquanto o benzodiazepínico está sendo retirado; segunda, o médico pode iniciar o tratamento com buspirona e levar o paciente até a dose terapêutica durante duas a três semanas, enquanto ainda está recebendo a dose regular de benzodiazepínico e, então, reduzir de modo gradual a dose do benzodiazepínico. Os pacientes que receberam benzodiazepínicos no passado, especialmente em meses recentes, podem acreditar que a buspirona não é tão eficiente no tratamento de sua ansiedade quanto aqueles. Isso pode ser explicado pela ausência dos efeitos levemente eufóricos e sedativos imediatos dos benzodiazepínicos. A coadministração de buspirona e benzodiazepínicos pode ser eficaz no tratamento de pessoas com transtornos de ansiedade que não responderam a nenhum dos medicamentos isoladamente.

* N. de R. T.: No Brasil, somente as doses de 5 e 10 mg encontram-se disponíveis.

11

Inibidores dos canais de cálcio

Os íons cálcio intracelulares regulam a atividade de diversos neurotransmissores (como a serotonina e a dopamina), e essa função pode justificar seu papel no tratamento dos transtornos do humor. Os inibidores dos canais de cálcio são utilizados, em psiquiatria, como agentes antimaníacos para pessoas que são refratárias aos estabilizadores do humor de primeira linha, como o lítio, a carbamazepina e o divalproato, ou que não conseguem tolerá-los. Esses inibidores incluem o nifedipino, o nimodipino, o isradipino, o anlodipino, o nicardipino,* o nisoldipino,* o nitrendipino e o verapamil. São utilizados para o controle da mania e do transtorno bipolar ultradiano (com ciclagem do humor em menos de 24 horas).

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os inibidores dos canais de cálcio são quase completamente absorvidos após a administração oral, com metabolismo de primeira passagem pelo fígado significativo. Verifica-se considerável variação intraindividual e interindividual nas concentrações plasmáticas dos medicamentos após uma dose isolada. O pico dos níveis plasmáticos da maioria dos agentes é atingido dentro de 30 minutos. Entretanto, o anlodipino só atinge o pico dos níveis plasmáticos em torno de 6 horas após sua administração. A meia-vida do verapamil após a primeira dose é de 2 a 8 horas, mas aumenta para 5 a 12 horas após os primeiros dias de tratamento. As meias-vidas dos outros bloqueadores dos canais de cálcio são desde 1 a 2 horas, para o nimodipino e o isradipino, até 30 a 50 horas, para o anlodipino (Tab. 11.1).

O principal mecanismo de ação dos bloqueadores dos canais de cálcio no transtorno bipolar é desconhecido. Os inibidores dos canais de cálcio discutidos neste capítulo inibem o influxo de cálcio para o interior dos neurônios por meio dos canais de cálcio voltagem-dependentes do tipo L (de longa duração).

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Transtorno bipolar

O nimodipino e o verapamil têm demonstrado eficácia no tratamento de manutenção do transtorno bipolar. Os pacientes que respondem ao lítio parecem responder também ao tratamento com o verapamil. O nimodipino parece ser útil na ciclagem ultradiana e na depressão breve recorrente. O médico deve iniciar o tratamento com um medicamento de curta duração, como o nimodipino ou o isradipino, começando com uma dose baixa e aumentando a cada quatro a cinco dias até que a resposta

* N. de R. T.: Não disponíveis no Brasil.

TABELA 11.1
Meias-vidas, dosagens e eficácia dos inibidores dos canais de cálcio selecionados em transtornos psiquiátricos

	Verapamil	Nimodipino	Isradipino	Anlodipino
Meia-vida	Curta (5-12 h)	Curta (1-2 h)	Curta (1-2 h)	Longa (30-50 h)
Dose inicial	30 mg 3x/dia	30 mg 3x/dia	2,5 mg 2x/dia	5 mg ao deitar
Pico da dose diária	480 mg	240-450 mg	15 mg	10-15 mg
Antimaníaca	++	++	++	[a]
Antidepressiva	±	+	+	[a]
Antiultradiana[b]	±	++	(++)	[a]

[a]Sem estudos sistemáticos, apenas relatos de caso.
[b]Transtorno bipolar de ciclagem rápida.
Tabela adaptada de Robert M. Post, MD.

clínica seja observada ou apareçam efeitos adversos. Uma vez que os sintomas estejam controlados, um agente de ação duradoura, como o anlodipino, pode substituir aquele de curta duração como tratamento de manutenção. Deixar de responder ao verapamil não exclui uma resposta favorável a um dos outros inibidores dos canais de cálcio. Verificou-se que o verapamil previne a mania induzida por antidepressivos. Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser combinados com outros agentes, como a carbamazepina, em pacientes que respondem parcialmente à monoterapia.

Depressão

Nenhum dos bloqueadores dos canais de cálcio é eficaz no tratamento da depressão; na verdade, esses medicamentos podem impedir a resposta aos antidepressivos.

Outras indicações psiquiátricas

O nifedipino é utilizado para tratar crises hipertensivas associadas ao uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). O isradipino pode reduzir a resposta subjetiva à metanfetamina. Os inibidores dos canais de cálcio podem ser benéficos no transtorno de Tourette, na coreia de Huntington, no transtorno de pânico, no transtorno explosivo intermitente e na discinesia tardia.

Outros usos clínicos

Esses medicamentos são usados no tratamento de condições clínicas, como angina, hipertensão, dores de cabeça tipo enxaqueca, fenômeno de Raynaud, espasmo esofágico, parto prematuro e cefaleia. O verapamil tem atividade antiarrítmica, sendo utilizado para tratar arritmias superventriculares.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais comuns associados aos inibidores dos canais de cálcio são aqueles relacionados à vasodilatação: tontura, cefaleia, taquicardia, náusea, dises-

tesias e edema periférico. O verapamil e o diltiazem, em particular, podem causar hipotensão, bradicardia e bloqueio cardíaco atrioventricular, que necessita de monitoração estrita e por vezes interrupção da farmacoterapia. Em todos os pacientes com doença cardiovascular, os medicamentos devem ser utilizados com cuidado. Outros eventos adversos comuns incluem constipação, fadiga, exantema, tosse e sibilos. Os efeitos colaterais observados com o diltiazem envolvem hiperatividade, acatisia e parkinsonismo; com o verapamil, *delirium*, hiperprolactinemia e galactorreia; com o nimodipino, sensação subjetiva de aperto no peito e rubor na pele; e, com o nifedipino, depressão. Os medicamentos não foram avaliados quanto à segurança em gestantes, por isso é melhor que sejam evitados. Visto que esses agentes são secretados no leite materno, não devem ser prescritos a lactantes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O verapamil aumenta os níveis séricos da carbamazepina, da digoxina e de outros substratos da isoenzima do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Relatou-se que o verapamil e o diltiazem, mas não o nifedipino, precipitam neurotoxicidade induzida pela carbamazepina. Os inibidores dos canais de cálcio não devem ser utilizados por pessoas que usam antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, hipotensores (p. ex., diuréticos, vasodilatadores ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina) ou medicamentos antiarrítmicos (p. ex., quinidina e digoxina) sem consultar com um internista ou cardiologista. Há relatos de que a cimetidina aumenta as concentrações plasmáticas do nifedipino e do diltiazem. Alguns pacientes tratados simultaneamente com lítio e inibidores dos canais de cálcio podem apresentar risco aumentado de sintomas e sinais de neurotoxicidade, tendo já ocorrido mortes.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Não há interferências laboratoriais conhecidas associadas à utilização de inibidores dos canais de cálcio.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

O verapamil encontra-se disponível em comprimidos de 40, 80 e 120 mg; comprimidos de liberação prolongada de 120, 180 e 240 mg; e em cápsulas de liberação prolongada de 100, 120, 180, 200, 240, 300 e 360 mg. A dose inicial é 40 mg por via oral três vezes ao dia e pode ser aumentada a cada quatro ou cinco dias, até 80 a 120 mg três vezes ao dia. A pressão arterial, o pulso e o eletrocardiograma – em pacientes com mais de 40 anos ou com história de doença cardíaca – devem ser monitorados rotineiramente.

O nifedipino está disponível em cápsulas de 10 e 20 mg e em comprimidos de liberação estendida de 30, 60 e 90 mg. A administração deve ser iniciada com 10 mg por via oral, três ou quatro vezes ao dia, e pode ser aumentada até a dose máxima de 120 mg diários.

O nimodipino está disponível em cápsulas de 30 mg. Têm sido utilizadas doses de 60 mg a cada 4 horas para transtorno bipolar de ciclagem ultrarrápida e, algumas vezes, de forma breve, doses de até 630 mg por dia.

O isradipino é encontrado em cápsulas de 2,5 e 5 mg ou em comprimidos de 5 e 10 mg de liberação controlada. A administração deve ser iniciada com 2,5 mg diários, que podem ser aumentados até o máximo de 15 mg por dia em doses divididas.

O anlodipino encontra-se disponível em comprimidos de 2,5, 5 e 10 mg. A administração deve ser iniciada com 5 mg uma vez à noite, que podem ser aumentados até a dose máxima de 10 a 15 mg diários.

O diltiazem está disponível em comprimidos de 30, 60, 90 e 120 mg; em cápsulas de liberação estendida de 60, 90, 120, 180, 240, 300 e 360 mg; e em comprimidos de liberação estendida de 60, 90, 120, 180, 240, 300 e 360 mg. A administração deve ser iniciada com 30 mg por via oral quatro vezes ao dia, que podem ser aumentados até o máximo de 360 mg por dia.

Os idosos são mais sensíveis aos inibidores dos canais de cálcio do que os adultos jovens. Não há informação específica em relação ao uso desses agentes em crianças.

12
Carbamazepina e oxcarbazepina

A carbamazepina é um medicamento derivado do iminostilbeno que mostra alguma similaridade estrutural com o antidepressivo tricíclico imipramina. Nos Estados Unidos, a carbamazepina foi aprovada para o tratamento da neuralgia do trigêmeo em 1968 e da epilepsia do lobo temporal (convulsões parciais complexas) em 1974. De modo curioso, a carbamazepina foi sintetizada primeiramente como um antidepressivo potencial, mas, devido a seu perfil atípico em vários modelos animais, foi desenvolvida, a princípio, para uso em transtornos dolorosos e convulsivos. Atualmente, é reconhecida na maioria das orientações clínicas como um estabilizador do humor de segunda linha, útil no tratamento e na prevenção de ambas as fases do transtorno bipolar. Em 2002, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou uma formulação de liberação prolongada e de ação duradoura para o tratamento de mania aguda.

Uma análoga da carbamazepina, a oxcarbazepina, foi comercializada como um agente antiepilético nos Estados Unidos em 2000, após ser utilizada como tratamento para epilepsia pediátrica na Europa desde 1990. Devido a sua semelhança com a carbamazepina, muitos clínicos começaram a usá-la no tratamento de pacientes com transtorno bipolar. Apesar de alguns relatos sugerirem que a oxcarbazepina tem propriedades estabilizadoras do humor, isso não foi confirmado em ensaios maiores, controlados por placebo.

CARBAMAZEPINA

Ações farmacológicas

A absorção da carbamazepina é lenta e imprevisível. Os alimentos aumentam sua absorção. O pico das concentrações plasmáticas é atingido 2 a 8 horas após uma dose isolada, e os níveis do estado de equilíbrio são atingidos em dois a quatro dias sob uma dosagem constante. Apresenta 70 a 80% de ligação às proteínas, e sua meia-vida é de 18 a 54 horas, com uma média de 26 horas. Contudo, com a administração crônica, sua meia-vida diminui para uma média de 12 horas, devido à indução das enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP) pela carbamazepina, especificamente à autoindução do metabolismo da carbamazepina. A indução das enzimas hepáticas atinge seu nível máximo após cerca de três a cinco semanas de tratamento.

A farmacocinética da carbamazepina é diferente para suas duas preparações de longa duração, cada uma utilizando uma tecnologia ligeiramente diferente. Uma formulação necessita dos alimentos para assegurar um tempo normal de trânsito gastrintestinal (GI). A outra apresentação depende de uma combinação de grânulos de liberação intermediária, estendida e muito lenta, que a torna adequada para a administração ao deitar.

A carbamazepina é metabolizada no fígado, e o metabólito 10,11-epóxido é ativo como anticonvulsivante. Sua atividade no tratamento dos transtornos bipolares é desconhecida. A utilização de longo prazo está associada a aumento da proporção do epóxido para a molécula de origem.

Os efeitos anticonvulsivantes da carbamazepina são mediados principalmente pela ligação a canais de sódio voltagem-dependentes em estado inativo, prolongando sua inativação. Isso, secundariamente, reduz a ativação dos canais de cálcio voltagem-dependentes e, dessa forma, a transmissão sináptica. Efeitos adicionais incluem a redução de fluxos pelos canais receptores de glutamato *N*-metil-D-aspartato (NMDA), um antagonismo competitivo dos receptores de adenosina A1 e a potencialização da neurotransmissão das catecolaminas do sistema nervoso central (SNC). Ignora-se se algum ou todos esses mecanismos também resultam na estabilização do humor.

Indicações terapêuticas

Transtorno bipolar

Mania aguda. Os efeitos antimaníacos agudos da carbamazepina são, em geral, evidentes após vários dias de tratamento. Cerca de 50 a 70% das pessoas respondem em duas a três semanas após o início da administração. Estudos sugerem que a carbamazepina pode ser especialmente eficaz em pacientes que não respondem ao lítio, como os que têm mania disfórica, ciclagem rápida ou história familiar negativa de transtornos do humor. Os efeitos antimaníacos da carbamazepina podem ser potencializados pela administração concomitante de lítio, ácido valproico, hormônios da tireoide, antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs) ou antagonistas de serotonina e dopamina (ASDs). Algumas pessoas podem responder à carbamazepina, mas não ao lítio ou ao ácido valproico, e vice-versa.

Profilaxia. A carbamazepina é eficaz na prevenção de recidivas, particularmente em pacientes com transtorno bipolar II, transtorno esquizoafetivo e mania disfórica.

Depressão aguda. Um subgrupo de pacientes com depressão aguda refratários ao tratamento responde bem à carbamazepina. Indivíduos com episódios mais graves e depressão menos crônica parecem responder melhor à carbamazepina. Apesar disso, esta permanece como um medicamento alternativo para pessoas deprimidas que não responderam aos tratamentos convencionais, incluindo eletroconvulsoterapia (ECT).

Outros transtornos. A carbamazepina auxilia a controlar os sintomas associados à abstinência aguda de álcool. Embora não apresente o potencial de abuso dos benzodiazepínicos na população com tal condição, a falta de qualquer vantagem da carbamazepina sobre os benzodiazepínicos em relação à abstinência de álcool e o risco potencial de efeitos adversos limitam sua utilização para essa indicação. A carbamazepina foi sugerida para o tratamento do componente paroxístico recorrente do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Estudos não controlados sugerem que a carbamazepina é eficaz no controle de comportamento

agressivo impulsivo em indivíduos não psicóticos de todas as idades, incluindo crianças e idosos. Também é eficiente no controle da agitação não aguda e do comportamento agressivo em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo. Indivíduos com sintomas positivos proeminentes (p. ex., alucinações) têm probabilidade de responder a esse medicamento, assim como os que exibem surtos agressivos impulsivos.

Precauções e reações adversas

A carbamazepina é relativamente bem tolerada. Mal-estar GI leve (náusea, vômitos, mal-estar epigástrico, constipação, diarreia e anorexia) e sintomas do SNC (ataxia, sonolência) são os efeitos colaterais mais comuns. A gravidade desses eventos é diminuída se a dose da carbamazepina for aumentada lentamente e mantida na concentração plasmática eficaz mínima. Em contrasre com o lítio e o valproato (outros medicamentos utilizados para o tratamento do transtorno bipolar), a carbamazepina não parece causar aumento de peso. Devido ao fenômeno de autoindução, com a consequente redução das concentrações da carbamazepina, a tolerabilidade aos efeitos colaterais pode aumentar com o passar do tempo. A maioria dos eventos adversos da carbamazepina está correlacionada às concentrações plasmáticas acima de 9 µg/mL. Os efeitos colaterais mais raros, mas mais graves, são discrasias sanguíneas, hepatite e reações cutâneas significativas (Tab. 12.1).

Discrasias sanguíneas. Os efeitos hematológicos do medicamento não estão relacionados à dose. Discrasias sanguíneas graves (anemia aplástica, agranulocitose) ocorrem na proporção de 1 em 125 mil pessoas tratadas com carbamazepina. Não parece haver correlação entre o grau de supressão benigna dos leucócitos (leucopenia) – que é observado em 1 a 2% dos casos – e a emergência de discrasias sanguíneas ameaçadoras à vida. As pessoas devem ser advertidas de que o surgimento de sintomas como febre, dor na garganta, exantemas, petéquias, equimoses e sangramento fácil pode anunciar uma discrasia grave e, portanto, devem procurar avaliação médica imediatamente. O monitoramento hematológico rotineiro em pessoas tratadas com a carbamazepina é recomendado aos 3, 6, 9 e 12 meses. Se não houver evidência significativa de supressão de medula óssea nessa época, muitos especialistas aumentam o intervalo de monitoramento. Contudo, mesmo o monitoramento frequente pode não detectar discrasias sanguíneas graves antes que causem sintomas.

TABELA 12.1
Efeitos adversos associados à carbamazepina

Efeitos adversos dose-dependentes	Efeitos adversos idiossincráticos
Visão dupla ou turva	Agranulocitose
Vertigem	Síndrome de Stevens-Johnson
Distúrbios GI	Anemia aplástica
Comprometimento na execução de tarefas	Insuficiência hepática
Efeitos hematológicos	Exantema
	Pancreatite

GI: gastrintestinais.

Hepatite. Durante as primeiras semanas de tratamento, a carbamazepina pode causar tanto uma hepatite associada ao aumento das enzimas hepáticas, particularmente as transaminases, quanto uma colestase associada ao aumento das bilirrubinas e da fosfatase alcalina. Elevações moderadas das transaminases impõem apenas observação, mas aumentos persistentes que excedam três vezes o limite superior normal indicam a necessidade de interromper o uso do medicamento. A hepatite pode recorrer se a carbamazepina for reintroduzida, e levar à morte.

Efeitos dermatológicos. Cerca de 10 a 15% das pessoas tratadas com carbamazepina desenvolvem exantema maculopapular benigno nas três primeiras semanas de tratamento. A interrupção do medicamento geralmente leva à resolução do exantema. Alguns indivíduos podem experimentar doenças dermatológicas com risco à vida, incluindo dermatite esfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. O possível surgimento dessas condições dermatológicas graves leva muitos clínicos a interromper o uso da carbamazepina em pessoas que desenvolvam qualquer tipo de exantema. O risco de exantema medicamentoso é igual com o ácido valproico e a carbamazepina nos dois primeiros meses de uso, mas é subsequentemente muito mais alto com a carbamazepina. Se esta parece o único agente eficaz para um indivíduo que apresenta exantema benigno devido a seu uso, uma nova tentativa com o medicamento pode ser realizada. Muitos pacientes podem repetir a tentativa sem que haja ressurgimento do exantema. O pré-tratamento com prednisona (40 mg por dia) pode suprimir o exantema, embora outros sintomas de reação alérgica (p. ex., febre e pneumonite) possam se desenvolver, mesmo instituindo o pré-tratamento com esteroides.

Efeitos renais. A carbamazepina é utilizada ocasionalmente para tratar o diabetes insípido associado ao lítio. Essa ação é resultado dos efeitos diretos ou indiretos sobre o receptor de vasopressina. A carbamazepina também pode ocasionar o desenvolvimento de hiponatremia e intoxicação hídrica em alguns pacientes, particularmente nos idosos, quando utilizada em altas doses.

Outros efeitos adversos. A carbamazepina diminui a condução cardíaca (embora menos do que os medicamentos tricíclicos) e, dessa forma, pode exacerbar uma cardiopatia preexistente. Deve ser utilizada cuidadosamente em pessoas com glaucoma, hipertrofia prostática, diabetes ou história de abuso de álcool. Ocasionalmente, ela ativa a função do receptor de vasopressina, o que resulta em uma condição semelhante à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, caracterizada por hiponatremia e, raras vezes, intoxicação hídrica. Isso é o oposto dos efeitos renais do lítio (i.e., diabetes insípido nefrogênico). A potencialização do lítio pela carbamazepina não reverte, contudo, o efeito do lítio. A ocorrência de confusão, fraqueza grave ou cefaleia em um indivíduo que usa carbamazepina requer a medição imediata dos eletrólitos séricos.

O uso da carbamazepina raras vezes desencadeia uma resposta imune de hipersensibilidade, consistindo em febre, exantema, eosinofilia e, possivelmente, miocardite fatal.

Anomalias craniofaciais menores, hipoplasia das unhas e espinha bífida em bebês podem ser associadas ao uso da carbamazepina durante a gestação. Mulheres grávidas não devem receber carbamazepina, a menos que absolutamente necessário. Todas as mulheres com potencial de gravidez devem usar 1 a 4 mg de ácido fólico por dia, mesmo as que não estão tentando engravidar. Além disso, a carbamazepina é secretada no leite materno.

Interações medicamentosas

A carbamazepina reduz as concentrações séricas de vários medicamentos como resultado de sua proeminente indução da CYP 3A4 hepática (Tab. 12.2). O monitoramento para uma redução dos efeitos clínicos está frequentemente indicado. A carbamazepina pode diminuir as concentrações sanguíneas dos anticoncepcionais orais, ocasionando sangramento abrupto e falha de contracepção. Ela não deve ser administrada com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs); estes devem ser interrompidos pelo menos duas semanas antes de se iniciar o tratamento com a carbamazepina. O suco de pomelo (*grapefruit*) inibe seu metabolismo hepático. Quando a carbamazepina e o ácido valproico são utilizados em combinação, a dose daquela deve ser reduzida, porque o valproato desloca a carbamazepina ligada a proteínas, e pode haver necessidade de a dose do valproato ser aumentada.

Interferências laboratoriais

Alteração dos níveis circulantes de tiroxina e de tri-iodotironina, sem um aumento associado do hormônio estimulador da tireoide (TSH), pode estar associada com o tratamento. A carbamazepina também está relacionada à elevação do colesterol sérico total, principalmente por aumentar as lipoproteínas de alta densidade. Os efeitos sobre a tireoide e o colesterol não são clinicamente significativos. A carbamazepina pode interferir no teste de supressão da dexametasona e gerar resultados falso-positivos nos testes de gravidez.

Dosagem e administração

A dose-alvo para a atividade antimaníaca é de 1.200 mg por dia, embora varie consideravelmente. A carbamazepina de liberação imediata necessita ser tomada três ou quatro vezes ao dia, o que ocasiona falhas na adesão. As formulações de liberação estendida são, portanto, as preferíveis, pois podem ser ingeridas uma ou duas vezes ao dia. Uma forma de liberação estendida da carbamazepina vem em cápsulas de 100, 200 e 300 mg. Outra preparação idêntica é comercializada como tratamento para o transtorno bipolar. As cápsulas contêm grânulos pequenos com três tipos diferentes de revestimento, de modo que se dissolvam em tempos distintos. As cápsulas não devem ser esmagadas, nem mastigadas. Os conteúdos, contudo, podem ser espalhados sobre os alimentos, sem afetar a qualidade da liberação estendida. A dose diária completa pode ser administrada ao deitar. A taxa de absorção é mais rápida quando o medicamento é administrado com uma refeição rica em gorduras.

Outra forma de liberação estendida da carbamazepina utiliza um sistema diferente de liberação e está disponível em comprimidos de 100, 200 e 300 mg.

Doenças hematológicas, hepáticas e cardíacas preexistentes constituem contraindicações relativas para o tratamento com carbamazepina. Os indivíduos com doença hepática necessitam de apenas um terço ou metade da dosagem habitual; o médico deve ser cauteloso ao aumentar a dose nesses pacientes e só deve fazê-lo de forma lenta e gradual. Os exames de laboratório devem incluir um hemograma completo com contagem de plaquetas, testes de função hepática e de eletrólitos séricos e um eletrocardiograma em indivíduos com mais de 40 anos ou com doença

TABELA 12.2
Interações medicamentosas com a carbamazepina

Efeito da carbamazepina nas concentrações plasmáticas de agentes concomitantes	Agentes que podem afetar as concentrações plasmáticas da carbamazepina
A carbamazepina pode diminuir a concentração plasmática de	*Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas da carbamazepina*
Acetaminofeno	Alopurinol
Alprazolam	Cimetidina
Amitriptilina	Claritromicina
Bupropiona	Cetoconazol
Clomipramina	Danazol
Clonazepam	Diltiazem
Clozapina	Eritromicina
Ciclosporina	Fluoxetina
Desipramina	Fluvoxamina
Dicumarol	Genfibrozil
Doxepina	Itraconazol
Doxiciclina	Isoniazida[a]
Etosuximida	Lamotrigina
Felbamato	Loratadina
Fentanil	Macrolídeos
Flufenazina	Nefazodona
Haloperidol	Nicotinamida
Anticoncepcionais orais	Propoxifeno
Imipramina	Terfenadina
Lamotrigina	Troleandromicina
Metadona	Valproato[a]
Metosuximida	Verapamil
Metilprednisolona	Viloxazina
Nimodipino	*Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas da carbamazepina*
Pancurônio	Carbamazepina (autoindução)
Fensuximida	Cisplatina
Fenitoína	Doxorrulácina (cloridrato)
Primidona	Felbamato
Teofilina	Fenobarbital
Valproato	Fenitoína
Varfarina	Primidona
A carbamazepina pode aumentar a concentração plasmática de	Rifampicina[b]
Clomipramina	Teofilina
Fenitoína	Valproato
Primidona	

[a]Aumento das concentrações do 10,11-epóxido ativo.
[b]Redução das concentrações da carbamazepina e aumento das concentrações do 10,11-epóxido.
Extraída de Carlos A. Zarate Jr., MD, e Mauricio Tohen, MD.

cardíaca preexistente. Não é necessário um eletroencefalograma (EEG) antes do início do tratamento, mas pode ser útil, em alguns casos, para a documentação de modificações objetivas correlacionadas à melhora clínica. Ver Tabela 12.3 para uma orientação breve aos que utilizam a carbamazepina no transtorno bipolar.

Monitoramento laboratorial de rotina. Os níveis séricos para a eficácia antimaníaca não foram estabelecidos. A faixa de concentrações sanguíneas anticonvulsivantes para a carbamazepina vai de 4 a 12 μg/mL e deve ser atingida antes de ser determinado que o medicamento não é eficaz para o tratamento de um transtorno do humor. Com frequência, ocorre uma redução clinicamente irrelevante da contagem de leucócitos durante o tratamento com carbamazepina. Essa redução benigna pode ser revertida pelo acréscimo de lítio, que ativa o fator de estimulação de novas células. Efeitos hematológicos potenciais graves da carbamazepina, como a pancitopenia, a agranulocitose e a anemia aplástica, são detectados na proporção de 1 em cada 125 mil pacientes. Avaliações laboratoriais completas do sangue podem ser feitas a cada duas semanas nos primeiros dois meses de tratamento e, daí em diante, a cada quatro meses; todavia, a FDA reexaminou a bula da carbamazepina e sugeriu que o monitoramento do sangue fosse realizado a critério do clínico. Os pacientes devem ser informados de que febre, dor de garganta, exantemas, petéquias, equimoses e sangramento incomum podem indicar um problema hematológico e, portanto, devem notificar imediatamente o médico. Essa abordagem é, provavelmente, mais

TABELA 12.3
Carbamazepina no transtorno bipolar: breve orientação ao usuário

1. Na depressão ou na eutimia, iniciar com dose baixa (200 mg) ao deitar; doses mais altas (600-800 mg diários em doses divididas) para pacientes maníacos hospitalizados.
2. Convém utilizar carbamazepina de liberação estendida em todas as dosagens ao deitar.
3. Monitorar lentamente a resposta do indivíduo ou o limiar dos efeitos colaterais.
4. A indução e a autoindução da enzima hepática CYP 3A4 ocorrem em 2 ou 3 semanas; doses levemente mais altas podem ser necessárias ou toleradas nesse período.
5. Ter cautela quanto ao exantema benigno que ocorre em 5 a 10% dos indivíduos que ingerem carbamazepina; a progressão para um exantema raro e grave é imprevisível, portanto esse medicamento deve ser suspenso se surgir qualquer erupção cutânea.
6. Em geral, reduções benignas na contagem de leucócitos (em geral sem maiores consequências) são observadas.
7. Raramente, há o desenvolvimento de agranulocitose e anemia aplástica (vários por milhão de novas exposições); ter cautela quanto ao surgimento de febre, dor de garganta, petéquias e sangramento de gengivas e contatar o médico para exame hematológico completo imediato.
8. Usar métodos adequados de controle de natalidade, incluindo formulações de estrógenos de dosagem mais alta (pois a carbamazepina reduz os níveis estrogênicos).
9. Evitar a carbamazepina durante a gestação (espinha bífida é detectada em 0,5%; outros problemas graves são detectados em cerca de 8% dos bebês).
10. Algumas pessoas respondem bem à carbamazepina, mas não a outros estabilizadores do humor (lítio) ou anticonvulsivantes (ácido valproico).
11. O tratamento combinado frequentemente é necessário para manter a remissão e evitar a perda do efeito por meio da tolerância.
12. As principais interações medicamentosas associadas ao aumento dos níveis de carbamazepina e toxicidade potencial da inibição da enzima CYP 34A incluem: bloqueadores dos canais de cálcio (isradipino e verapamil); eritromicina e antibióticos macrolídeos relacionados; e valproato.

eficiente do que o monitoramento frequente do sangue durante o tratamento a longo prazo. Também foi sugerido que sejam conduzidos testes de função hepática e renal a cada quatro meses, embora o benefício de tal frequência de realização tenha sido questionado. Parece razoável, contudo, avaliar o estado hematológico, em conjunto com as funções hepática e renal, sempre que um exame de rotina for realizado. Um protocolo de monitoramento está listado na Tabela 12.4.

O tratamento com carbamazepina deve ser interrompido, e uma consulta com um hematologista deve ser realizada se os seguintes valores de exames laboratoriais forem encontrados: contagem total de leucócitos abaixo de 3.000/mm^3, contagem de eritrócitos abaixo de 4,0 x 10^6/mm^3, contagem de neutrófilos abaixo de 1.500/mm^3, hematócrito abaixo de 32%, hemoglobina menos de 11 g/100 mL, contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm^3, contagem de reticulócitos abaixo de 0,3% e concentração sérica do ferro abaixo de 150 mg/100mL.

OXCARBAZEPINA

Embora estruturalmente relacionada à carbamazepina, a utilidade da oxcarbazepina como tratamento para a mania não está estabelecida em ensaios controlados.

Farmacocinética

A absorção da oxcarbazepina é rápida, sem ser afetada pelos alimentos. O pico das concentrações ocorre aproximadamente após 45 minutos. A meia-vida de eliminação do composto original é de 2 horas e permanece estável durante o tratamento de longo prazo. O mono-hidróxido tem uma meia-vida de 9 horas. Presume-se que a maior parte da atividade anticonvulsivante seja resultado do derivado mono-hidróxido.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns são sedação e náuseas, e os menos frequentes, comprometimento cognitivo, ataxia, diplopia, nistagmo, tonturas e tremor. Em contraste com a carbamazepina, a oxcarbazepina não apresenta risco aumentado

TABELA 12.4
Monitoramento laboratorial da carbamazepina para transtornos psiquiátricos no adulto

	Linha de base	Semanal até a estabilização	Mensal por 6 meses	6-12 meses
Hemograma completo	+	+	+	+
Bilirrubina	+		+	+
Alanina aminotransferase	+		+	+
Aspartato aminotransferase	+		+	+
Fosfatase alcalina	+		+	+
Nível de carbamazepina	+	+		+

de discrasias sanguíneas graves, de modo que o monitoramento hematológico é desnecessário. A frequência de exantema benigno é mais baixa do que a observada com a carbamazepina, e os exantemas graves são extremamente raros. Contudo, 25 a 30% dos pacientes que desenvolvem exantema alérgico com carbamazepina também manifestam essa condição com a oxcarbazepina. Esta tem mais probabilidade de causar hiponatremia do que aquela. Aproximadamente 3 a 5% dos pacientes que usam oxcarbazepina apresentam esse efeito colateral. É aconselhável obter as concentrações séricas do sódio no início do tratamento, uma vez que a hiponatremia pode ser clinicamente silenciosa. Em casos graves, podem ocorrer confusão e convulsões.

Dosagem e administração

A dosagem da oxcarbazepina para o transtorno bipolar não foi estabelecida. Esse medicamento está disponível em comprimidos de 150, 300 e 600 mg. A faixa de dose pode variar de 150 a 2.400 mg por dia, administrados em doses divididas duas vezes ao dia. Em ensaios clínicos para mania, as quantidades geralmente utilizadas foram de 900 a 1.200 mg diários, com a dose inicial de 150 a 300 mg à noite.

Interações medicamentosas

Substâncias como o fenobarbital e o álcool, que induzem a CYP 3A4, aumentam a depuração e reduzem as concentrações da oxcarbazepina. Esse medicamento induz as CYP 3A4/5 e inibe a CYP 2C19, podendo afetar o metabolismo de medicamentos que utilizem essas vias. Mulheres que usam anticoncepcionais orais devem ser aconselhadas a consultar seu ginecologista, já que a oxcarbazepina pode reduzir as concentrações dos contraceptivos e, assim, diminuir sua eficácia.

13 Inibidores da colinesterase e memantina

O donepezil, a rivastigmina e a galantamina, inibidores da colinesterase, são empregados no tratamento do comprometimento cognitivo leve a moderado da demência tipo Alzheimer. Esses três medicamentos reduzem a inativação do neurotransmissor acetilcolina e, assim, potencializam a neurotransmissão colinérgica, que, por sua vez, tende a produzir uma melhora modesta na memória e no pensamento direcionado a objetivos. A memantina não é um inibidor da colinesterase, uma vez que produz seus efeitos mediante bloqueio dos receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA). De forma diferente dos inibidores da colinesterase, que são direcionados aos estágios de leve a moderado da doença de Alzheimer, a memantina é direcionada aos estágios de moderado a grave. A tacrina, o primeiro inibidor da colinesterase a ser introduzido, não é mais utilizada devido a seu regime de doses diárias múltiplas, o potencial para hepatotoxicidade e a consequente necessidade de monitoramento laboratorial frequente. Na prática clínica, muiras vezes é usado o tratamento combinado de um inibidor da colinesterase com a memantina, estratégia que vários estudos recentes realmente mostram fornecer uma resposta benéfica, comparada à farmacoterapia com apenas um inibidor da colinesterase.

INIBIDORES DA COLINESTERASE

Ações farmacológicas

O donepezil é absorvido completamente pelo trato gastrintestinal (GI). O pico de concentração plasmática é atingido em cerca de 3 a 4 horas após administração oral. Sua meia-vida é de 70 horas no idoso, sendo ingerido apenas uma vez por dia. Níveis de estado de equilíbrio são atingidos em cerca de duas semanas. A presença de cirrose alcoólica estável reduz a depuração do donepezil em 20%. A rivastigmina é rápida e completamente absorvida pelo rrato GI, atingindo o pico das concentrações plasmáticas em 1 hora, o qual é postergado em até 90 minutos se for ingerida com alimentos. Sua meia-vida é de 1 hora, mas, visto que se mantém ligada às colinesterases, uma única dose continua terapeuticamente ativa por 10 horas, levando à ingestão de duas doses diárias. A galantamina é um alcaloide similar à codeína, extraída do "narciso silvestre", a planta *Galanthus nivalis*. É prontamente absorvida, com as concentrações máximas atingidas após 30 minutos a 2 horas. Os alimentos reduzem a concentração máxima em 25%. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 6 horas.

A tacrina é absorvida rapidamente pelo trato GI. O pico de concentração plasmática é atingido em cerca de 90 minutos após administração oral. Sua meia-vida é de cerca de 2 a 4 horas e, por isso, necessita de quatro doses diárias.

O principal mecanismo de ação dos inibidores da colinesterase é reversível e consiste na inibição da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase, as enzimas que catabolizam a acetilcolina no sistema nervoso central (SNC). A inibição da enzima aumenta as concentrações sinápticas de acetilcolina, especialmente no hipocampo e no córtex cerebral. De modo diferente da tacrina, que não é seletiva para todas as formas da acetilcolinesterase, o donepezil parece ser seletivamente ativo dentro do SNC e ter pouca atividade na periferia. O perfil favorável de seus efeitos colaterais parece estar correlacionado a essa falta de inibição das colinesterases no trato GI. A rivastigmina parece ter um pouco mais de atividade periférica do que o donepezil e, por isso, apresenta mais probabilidade de causar efeitos adversos GI do que ele.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Os inibidores da colinesterase são eficientes para o tratamento do comprometimento cognitivo leve a moderado na demência do tipo Alzheimer. Sua utilização durante longo prazo desacelera a progressão da perda de memória e diminui a apatia, a depressão, as alucinações, a ansiedade, a euforia e os comportamentos motores despropositados. A autonomia funcional é menos preservada. Algumas pessoas observam melhora imediata da memória, do estado de humor, de sintomas psicóticos e de habilidades interpessoais. Outras notam pouco benefício inicial, mas são capazes de manter suas faculdades cognitivas e adaptativas em um nível relativamente estável por muitos meses. Um benefício prático do uso dos inibidores da colinesterase é o adiamento ou a redução da necessidade de internação em lares geriátricos.

O donepezil e a rivastigmina podem ser benéficos para pacientes com doença de Parkinson ou demência do corpúsculo de Lewy, bem como para o tratamento de déficits cognitivos decorrentes de lesão traumática cerebral. O donepezil está sob estudo para uso em casos de comprometimento cognitivo menos grave do que o devido à doença de Alzheimer. As pessoas com demência vascular podem responder aos inibidores da acetilcolinesterase. Ocasionalmente, esses agentes desencadeiam uma reação catastrófica idiossincrática, com sintomas de tristeza e agitação, que é autolimitada uma vez que o medicamento seja suspenso. Seu uso para melhorar a cognição em pessoas que não estão dementes deve ser desencorajado.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Donepezil

Em geral, o donepezil é bem tolerado nas dosagens recomendadas. Menos de 3% das pessoas que o utilizam experimentam náusea, diarreia e vômitos. Esses sintomas moderados são mais comuns com a dose de 10 mg do que com a de 5 mg e, quando presentes, tendem a se resolver após três semanas de uso continuado do medicamento. O donepezil pode causar perda de peso. O tratamento com essa substância tem sido pouco associado a bradiarritmias, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente. Um pequeno número de pessoas experimenta síncope.

Rivastigmina

A rivastigmina é, em geral, bem tolerada, mas as doses recomendadas podem necessitar de uma redução no período inicial do tratamento para limitar os efeitos adversos no trato GI e no SNC. Esses sintomas leves são mais comuns com doses acima de 6 mg diários e, quando presentes, tendem a se resolver quando a dose é diminuída. Os efeitos adversos mais comuns associados à rivastigmina são náuseas, vômitos, tonturas, cefaleia, diarreia, dor abdominal, anorexia, fadiga e sonolência. Ela pode promover perda de peso, mas não parece causar distúrbios hepáticos, renais, hematológicos ou eletrolíticos.

Galantamina

Os efeitos colaterais mais comuns da galantamina são tonturas, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia e anorexia. Esses efeitos tendem a ser leves e transitórios.

Tacrina*

A tacrina é o inibidor da colinesterase menos usado, mas necessita de mais discussão do que os outros porque, além de sua utilização e ajuste da dose serem complicados, está associada a um risco de elevações potencialmente significativas dos níveis das transaminases hepáticas. Esses aumentos ocorrem em 25 a 30% das pessoas. Além dos níveis elevados das transaminases, os efeitos adversos específicos mais comuns associados à tacrina são náuseas, vômitos, mialgias, anorexia e exantema, mas foi observado que só as náuseas, os vômitos e a anorexia apresentam uma relação clara com a dosagem. As elevações das transaminases caracteristicamente se desenvolvem durante as primeiras 6 a 12 semanas de tratamento, e os eventos de âmbito colinérgico estão relacionados à dose.

Hepatotoxicidade. A tacrina está associada a aumentos da atividade plasmática da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST). A medida da ALT é o indicador mais sensível desses efeitos hepáticos. Cerca de 95% dos pacientes que desenvolvem níveis elevados de ALT no soro evidenciam esses efeitos nas primeiras 18 semanas de tratamento. A duração média de tempo para as concentrações elevadas da ALT retornarem ao normal após a suspensão da tacrina é de quatro semanas.

Para o monitoramento de rotina das enzimas hepáticas, as atividades da AST e da ALT devem ser medidas semanalmente nas primeiras 18 semanas, a cada mês nos quatro meses seguintes, e daí em diante a cada três meses. As avaliações semanais da AST e da ALT devem ser realizadas por pelo menos seis semanas após qualquer aumento da dose. Os pacientes com atividade da ALT elevada de forma leve devem ser monitorados semanalmente e não devem retornar à tacrina até que essa atividade volte ao nível normal. Para qualquer paciente com atividade elevada

* N. de R. T.: Desde 2008 não é mais comercializada no Brasil.

da ALT e icterícia, o tratamento com a tacrina deve ser interrompido, e o paciente não deve receber o medicamento novamente.

A Tabela 13.1 resume a incidência dos principais efeitos adversos associados a cada um dos inibidores da colinesterase.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Todos os inibidores da colinesterase devem ser utilizados cuidadosamente com medicamentos que também apresentem atividade colinomimética, como a succinilcolina e o betanecol. A coadministração de inibidores da colinesterase e agentes que têm atividade antagonista colinérgica (p. ex., medicamentos tricíclicos) pode ser contraproducente. A paroxetina tem os efeitos anticolinérgicos mais marcantes de qualquer um dos novos medicamentos antidepressivos e ansiolíticos e deve ser evitada por essa razão, bem como pela ação inibidora sobre o metabolismo de alguns inibidores da colinesterase.

O donepezil sofre metabolismo considerável via isoenzimas do citocromo P450 (CYP), tanto a CYP 2D6 como a 3A4. Seu metabolismo pode ser aumentado por fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina ou fenobarbital. Agentes utilizados com frequência, como paroxetina, cetoconazol e eritromicina, podem aumentar significativamente as concentrações do donepezil. Este é altamente ligado a proteínas, mas não desloca outros medicamentos ligados a proteínas, como furosemida, digoxina ou varfarina.

A rivastigmina circula, na maioria das vezes, não ligada às proteínas do soro e não tem interações medicamentosas significativas.

Como o donepezil, a galantamina é metabolizada tanto pela isoenzima CYP 2D6 como pela 3A4 e, dessa forma, pode interagir com medicamentos que inibem essas vias. A paroxetina e o cetoconazol devem ser utilizados com grande cautela.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Nenhuma interferência laboratorial foi associada ao uso dos inibidores da colinesterase.

TABELA 13.1
Incidência (%) dos principais efeitos colaterais adversos dos inibidores da colinesterase

Medicamento	Dose (mg/dia)	Náusea	Vômito	Diarreia	Tontura	Câibra muscular	Insônia
Donepezil	5	4	3	9	15	9	7
Donepezil	10	17	10	17	13	12	8
Rivastigmina	1-4	14	7	10	15	NR	NR
Rivastigmina	6-12	48	27	17	24	NR	NR
Galantamina	8	5,7	3,6	5	NR	NR	NR
Galantamina	16	13,3	6,1	12,2	NR	NR	NR
Galantamina	24	16,5	9,9	5,5	NR	NR	NR

NR: não relatada em dados de ensaios clínicos; incidência menor que 5%.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Antes do início do tratamento com inibidores da colinesterase, devem ser excluídas as causas potencialmente tratáveis de demência e estabelecido o diagnóstico de demência do tipo Alzheimer.

O donepezil está disponível em comprimidos de 5 e 10 mg. O tratamento deve ser iniciado com 5 mg a cada noite. Se bem tolerado e com algum benefício discernível após quatro semanas, a quantidade deve ser aumentada para a dose de manutenção de 10 mg a cada noite. A absorção do donepezil não é afetada pelos alimentos.

A rivastigmina encontra-se disponível em cápsulas de 1,5, 3, 4,5 e 6 mg. A dose inicial recomendada é 1,5 mg duas vezes ao dia por um mínimo de duas semanas; após, aumentos de 1,5 mg diários podem ser feitos em intervalos de pelo menos duas semanas até a dose-alvo de 6 mg por dia, ingeridos em duas doses iguais. Se tolerada, a dose pode ser aumentada ainda mais, até o máximo de 6 mg duas vezes ao dia. O risco de eventos GI adversos pode ser reduzido pela administração da rivastigmina com as refeições.

A galantamina está disponível em comprimidos de 4, 8 e 16 mg. A faixa recomendada de dose de início é de 16 a 32 mg diários, administrados duas vezes ao dia. A dose mais alta é, na verdade, mais bem tolerada do que a quantidade menor. A dose inicial é de 8 mg diários e, após um mínimo de quatro semanas, pode ser aumentada. Todos os aumentos subsequentes devem ocorrer em intervalos de quatro semanas e basear-se na tolerabilidade.

A tacrina encontra-se disponível em cápsulas de 10, 20, 30 e 40 mg. Antes do início do tratamento, é necessário realizar um exame físico e laboratorial completo, com atenção especial para os testes de função hepática e o hemograma basal. O tratamento deve ser iniciado com 10 mg quatro vezes ao dia e, a seguir, ser aumentado com acréscimos de 10 mg por dose a cada seis semanas até 160 mg por dia; a tolerância do indivíduo a cada dosagem é indicada pela ausência de efeitos adversos inaceitáveis e pela falta de elevação da atividade da ALT. A tacrina deve ser administrada quatro vezes ao dia – idealmente 1 hora antes das refeições –, uma vez que sua absorção é reduzida em cerca de 25% quando consumida durante as primeiras 2 horas após as refeições. Se for utilizada, devem ser seguidas as diretrizes específicas para aumento da ALT induzido pela tacrina listadas anteriormente.

MEMANTINA

Ações farmacológicas

A memantina é bem absorvida após a administração oral, com o pico de concentração atingido em cerca de 3 a 7 horas. Os alimentos não têm efeito sobre sua absorção. Esse medicamento apresenta farmacocinética linear na faixa terapêutica de doses e meia-vida terminal de eliminação de aproximadamente 60 a 80 horas. A ligação às proteínas do plasma é de 45%.

A memantina sofre pouca metabolização, com a maior parte (57 a 82%) da dose administrada sendo excretada sem modificações na urina; o restante é convertido principalmente em três metabólitos polares: o *N*-gludantano conjugado, a

6-hidroximemantina e a 1-nitrosodesaminada-memantina. Esses metabólitos têm atividade antagonista mínima sobre os receptores NMDA. A memantina é um antagonista de afinidade baixa a moderada pelos receptores NMDA. Pensa-se que a excitação excessiva dos receptores NMDA pelo neurotransmissor glutamato pode ser relevante na doença de Alzheimer, uma vez que o glutamato tem um papel integral nas vias neurais associadas com o aprendizado e a memória. O excesso de glutamato superestimula os receptores NMDA, permitindo que cálcio em demasia penetre nas células nervosas, levando à morte celular eventual observada na doença de Alzheimer. A memantina pode proteger as células contra o excesso de glutamato, ao bloquear parcialmente os receptores NMDA associados à transmissão anormal do glutamato, permitindo, ao mesmo tempo, a transmissão fisiológica associada ao funcionamento normal da célula.

Indicações terapêuticas

A memantina é o único tratamento aprovado nos Estados Unidos para a doença de Alzheimer de moderada a grave.

Precauções e reações adversas

A memantina é segura e bem tolerada. Os efeitos adversos mais comuns são tontura, cefaleia, constipação e confusão. Sua utilização em pacientes com comprometimento renal grave não é recomendada. Em um caso documentado de *overdose* com até 400 mg de memantina, o paciente experimentou inquietação, psicose, alucinações visuais, sonolência, estupor e perda de consciência, mas se recuperou sem sequelas permanentes.

Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* conduzidos com substratos marcadores das CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 e 3A4 revelaram inibição mínima dessas enzimas com a memantina. Interações farmacocinéticas com os medicamentos metabolizados por essas enzimas não são esperadas.

Em vista de a memantina ser, em parte, eliminada por secreção tubular, a coadministração de medicamentos que utilizem o mesmo sistema catiônico renal, incluindo hidroclorotiazida triantereno, cimetidina, ranitidina, quinidina e nicotina, poderia potencialmente resultar em níveis plasmáticos alterados de ambos os agentes. A coadministração de memantina e uma combinação de hidroclorotiazida e triantereno não afetaram a biodisponibilidade da memantina, nem a do triantereno, mas a biodisponibilidade da hidroclorotiazida diminuiu 20%.

O pH da urina é modificado por dieta, medicamentos (p. ex., inibidores da anidrase carbônica, topiramato e bicarbonato de sódio) e estado clínico do paciente (p. ex., acidose tubular renal ou infecções graves do trato urinário). A depuração da memantina é reduzida em cerca de 80% com condições de urina alcalina, em pH 8. Por isso, alterações do pH da urina no sentido da alcalinidade podem levar ao acúmulo do medicamento, com um possível aumento de efeitos adversos. Portanto, a memantina deve ser utilizada com cuidado sob essas condições.

Interferências laboratoriais

Nenhuma interferência laboratorial foi associada à utilização da memantina.

Dosagem e diretrizes clínicas

A memantina é fornecida em comprimidos de 5 e 10 mg, com uma dose inicial recomendada de 5 mg diários. A dose-alvo aconselhada é de 20 mg por dia. Esse medicamento é administrado duas vezes ao dia, em doses divididas, com aumentos semanais de 5 mg, dependendo da tolerabilidade.

Não foi constatado benefício significativamente maior na cognição e no desempenho geral em pacientes com doença leve a moderada que receberam a memantina em combinação com um inibidor da colinesterase do que naqueles que receberam apenas o inibidor da colinesterase.

14

Dissulfiram e acamprosato

O dissulfiram foi desenvolvido para o tratamento de alcoolismo e, desde então, vem sendo utilizado clinicamente. Ao longo dos anos, reconheceu-se que as mesmas propriedades que constituem o principal efeito terapêutico desse medicamento (i.e., a capacidade de produzir sintomas desagradáveis após a ingestão de álcool, conhecida como reação dissulfiram-álcool) podem apresentar reações potencialmente perigosas. São relacionados, porém, não limitados, à desidratação e ao desequilíbrio eletrolítico secundário aos vômitos, que são os sintomas da reação dissulfiram-álcool. Nos casos mais sérios, têm sido documentadas condições clínicas graves, como depressão respiratória, colapso cardiovascular, insuficiência cardíaca aguda, convulsões, perda da consciência e morte. Essas possíveis complicações, bem como o desenvolvimento mais recente de medicamentos alternativos contra o alcoolismo, constituem os fatores restritivos ao uso mais amplo do dissulfiram. Vários clínicos suspenderam a prescrição do medicamento devido ao risco de reações graves e até fatais com a combinação dissulfiram-álcool. Diferentemente do dissulfiram, o outro medicamento discutido neste capítulo – o acamprosato* – não produz efeitos colaterais aversivos.

Outros agentes úteis para reduzir o consumo de álcool incluem a naltrexona, o nalmefeno, o topiramato e a gabapentina, que são discutidos em seus respectivos capítulos.

DISSULFIRAM

Ações farmacológicas

O dissulfiram é quase completamente absorvido pelo trato gastrintestinal (GI) após administração oral. Sua meia-vida é estimada em 60 a 120 horas. Por isso, uma ou duas semanas podem ser necessárias para que seja totalmente eliminado do organismo depois da ingestão da última dose.

O metabolismo do etanol é processado por meio de oxidação, via álcool-desidrogenase, para a formação de acetaldeído, que é, a seguir, metabolizado em acetil-coenzima A (acetil-CoA) pela aldeído-desidrogenase. O dissulfiram é um inibidor da aldeído-desidrogenase que interfere no metabolismo do álcool, produzindo um aumento substancial das concentrações sanguíneas de acetaldeído. O acúmulo do acetaldeído (até um nível 20 vezes mais alto do que ocorre no metabolismo normal do álcool) produz diversos efeitos desagradáveis, denominados *reação dissulfiram-álcool*, que é caracterizada por náuseas, cefaleia pulsátil, vômitos, hipertensão, rubor, sudorese, sede, dispneia, taquicardia, dor no peito, vertigem e visão turva. Essa

* N. de R. T.: Desde 2007 não é mais comercializado no Brasil.

reação ocorre quase imediatamente após a ingestão de uma dose de álcool e pode durar de 30 minutos a 2 horas.

Concentrações sanguíneas em relação à ação farmacológica. As concentrações plasmáticas do dissulfiram podem variar entre os indivíduos devido a alguns fatores, especialmente a idade e a função hepática. Em geral, a gravidade da reação dissulfiram-álcool mostra-se proporcional à quantidade ingerida de cada uma dessas substâncias. Contudo, raramente são avaliados os níveis plasmáticos de dissulfiram na prática clínica. A correlação positiva entre as concentrações de álcool no plasma e a intensidade da reação dissulfiram-álcool é assim descrita: em indivíduos sensíveis, uma pequena quantidade de 5 a 10 mg/100 mL de aumento do nível plasmático de álcool pode produzir sintomas leves; quando os níveis de álcool atingem 50 mg/100 mL, ocorrem sintomas completamente desenvolvidos; e em níveis tão altos como 125 a 150 mg/100 mL de álcool, há perda da consciência e coma.

Indicações terapêuticas

A principal indicação para a utilização do dissulfiram é para o tratamento por condicionamento aversivo da dependência de álcool. Tanto o medo de ter a reação dissulfiram-álcool como a lembrança de já ter experienciado tal reação visam condicionar o paciente a não ingerir álcool. Em geral, a descrição do caráter grave e desagradável da reação dissulfiram-álcool desencoraja os pacientes a usar a substância. O tratamento com dissulfiram deve ser combinado com psicoterapia, terapia de grupo e grupos de apoio, como os Alcoólicos Anônimos (AA). O uso do dissulfiram necessita de monitoramento cuidadoso, uma vez que o indivíduo pode simplesmente decidir não tomar o medicamento.

Precauções e reações adversas

Com o consumo de álcool. A intensidade da reação dissulfiram-álcool varia em cada pessoa. Em casos extremos, é marcada por depressão respiratória, colapso cardiovascular, infarto do miocárdio, convulsões e morte. Por isso, o dissulfiram é contraindicado para indivíduos com doença pulmonar ou cardiovascular significativa. Além disso, deve ser utilizado com cuidado em pacientes com nefrite, lesão cerebral, hipotireoidismo, diabetes, doença hepática, convulsões, dependência de múltiplas substâncias ou com eletroencefalograma (EEG) anormal. A maioria das reações fatais ocorre em sujeitos que ingerem mais de 500 mg de dissulfiram por dia e consomem mais de 85 g de álcool. O tratamento da reação dissulfiram-álcool grave é principalmente de manutenção para evitar o choque. Há relatos de que o oxigênio, a vitamina C intravenosa, a efedrina e os anti-histamínicos auxiliam na recuperação do paciente.

Sem o consumo de álcool. Os efeitos adversos do dissulfiram na ausência de álcool incluem fadiga, dermatite, impotência, neurite óptica, diversas alterações mentais e lesão hepática. Um metabólito do dissulfiram inibe a dopamina-β-hidroxilase, a enzima que metaboliza a dopamina em noradrenalina, e, dessa

forma, pode exacerbar a psicose em pacientes com transtornos psicóticos. Também podem ocorrer reações catatônicas.

Interações medicamentosas

O dissulfiram aumenta as concentrações sanguíneas de várias substâncias, a saber: diazepam, paraldeído, fenitoína, cafeína, tetraidrocanabinol (o ingrediente ativo da maconha), barbitúricos, anticoagulantes, isoniazida e agentes tricíclicos. Não deve ser administrado concomitantemente com o paraldeído, porque este é metabolizado em acetaldeído no fígado.

Interferências laboratoriais

Em raras instâncias, relatou-se que o dissulfiram interfere na incorporação do iodo-131 no iodo ligado a proteínas. Pode reduzir as concentrações urinárias do ácido homovanílico, o principal metabólito da dopamina, devido à inibição da dopamina-hidroxilase.

Dosagem e diretrizes clínicas

O dissulfiram tem apresentação de comprimidos de 250 e 500 mg. A dose inicial habitual é de 500 mg diários ingeridos por via oral durante as primeiras uma a duas semanas, seguida por uma dose de manutenção de 250 mg por dia. A dose não deve exceder 500 mg diários. A faixa de doses de manutenção é de 125 a 500 mg por dia.

Os indivíduos que estiverem usando dissulfiram devem ser informados de que mesmo a menor ingestão de álcool desencadeia a reação dissulfiram-álcool, com todos os seus efeitos desagradáveis. Além disso, devem ser advertidos também contra a ingestão de quaisquer preparações que contêm álcool, como pastilhas para tosse, tônicos de qualquer tipo e alimentos e molhos com álcool em sua constituição. Algumas reações ocorreram em homens que usaram loções pós-barba, água de colônia ou perfumes e inalaram seus vapores; por isso, as precauções devem ser explícitas e incluir qualquer preparação de aplicação tópica que contenha álcool.

O dissulfiram não deve ser administrado até que o paciente esteja abstinente de álcool por no mínimo 12 horas. Os indivíduos devem ser advertidos de que a reação dissulfiram-álcool pode ocorrer mesmo uma ou duas semanas após a última dose do medicamento. Aqueles que usam dissulfiram devem carregar cartões de identificação descrevendo a reação dissulfiram-álcool e listando o nome e o número do telefone do médico a ser contatado.

ACAMPROSATO

Ações farmacológicas

O mecanismo de ação do acamprosato não é completamente compreendido, mas acredita-se que antagonize a hiperatividade neuronal relacionada com as ações do neurotransmissor excitatório glutamato. Em parte, isso pode resultar do antagonismo de receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA).

Indicações terapêuticas

O acamprosato é utilizado para tratar indivíduos dependentes de álcool que procuram manter-se abstêmios após terem parado de beber. Sua eficácia em promover a abstinência não foi demonstrada em pessoas que não se submeteram à desintoxicação e que não atingiram a abstinência do álcool antes de iniciar o tratamento.

Precauções e efeitos adversos

Os efeitos colaterais são observados com mais frequência no início do tratamento e, em geral, são de natureza leve e transitória. Os mais comuns são cefaleia, diarreia, flatulência, dor abdominal, parestesias e várias reações dermatológicas. Eventos adversos não foram observados após a supressão abrupta do acamprosato, mesmo depois de utilização a longo prazo. Não há evidência de dependência ao medicamento. Os pacientes com comprometimento renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min) não devem receber acamprosato.

Interações medicamentosas

A ingestão concomitante de álcool e acamprosato não afeta a farmacocinética de nenhum dos dois. A administração de dissulfiram ou diazepam não interfere na farmacocinética do acamprosato. A coadministração de naltrexona com acamprosato produz um aumento da concentração deste último. Não é recomendado ajuste algum de doses em pacientes sob tratamento com esses dois medicamentos. A farmacocinética da naltrexona e de seu principal metabólito, o 6-β-naltrexol, não foi afetada após a coadministração de acamprosato. Durante os ensaios clínicos, os pacientes que usaram acamprosato concomitantemente com antidepressivos relataram com mais frequência aumento ou perda de peso comparados àqueles que receberam cada medicamento isoladamente.

Interferências laboratoriais

Não foi demonstrado que o acamprosato interfere nos exames de laboratório comumente utilizados.

Doses e diretrizes clínicas

É importante recordar que o acamprosato não deve ser utilizado para tratar sintomas de abstinência de álcool. Ele deve ser iniciado somente após o indivíduo ter abandonado o álcool com sucesso. Os pacientes devem demonstrar o compromisso de permanecer abstinentes, e o tratamento deve ser parte de um programa abrangente que inclua aconselhamento e participação em grupos de apoio.

Cada comprimido contém 333 mg de acamprosato de cálcio, que é equivalente a 300 mg de acamprosato. A dosagem difere entre os diferentes pacientes. A dose recomendada é de dois comprimidos de 333 mg (cada dose deve totalizar 666 mg) três vezes ao dia. Embora a dosagem possa ser feita sem relação com as refeições, a dose com as refeições foi empregada durante os ensaios clínicos, sendo sugerida como um auxílio à adesão nos pacientes que fazem regularmente três refeições diárias. Uma dose menor pode ser eficiente em alguns indivíduos. Uma dose perdida deve ser ingerida logo que possível. Contudo, se for quase no momento da próxima dose, a dor perdida deve ser saltada, retomando-se, a seguir, o esquema regular. As doses não devem ser duplicadas. Para pacientes com comprometimento renal moderado (depuração da creatinina de 30 a 50 mL/min), é recomendada uma dose inicial de um comprimido de 333 mg três vezes ao dia.

15

Agonistas dos receptores de dopamina e seus precursores

Os agonistas de dopamina ativam os receptores de dopamina na ausência de dopamina endógena e têm sido amplamente usados para tratamento da doença de Parkinson idiopática, da hiperprolactinemia e de determinados tumores da hipófise (prolactinoma). Uma vez que a dopamina estimula o coração e aumenta o fluxo sanguíneo para o fígado, rins e outros órgãos, níveis baixos dessa substância estão associados a pressão sanguínea e retorno venoso baixos. Os medicamentos agonistas de dopamina também são administrados para tratar o choque hipovolêmico e a insuficiência cardíaca congestiva.

Seu uso em psiquiatria limita-se ao tratamento de efeitos adversos de medicamentos antipsicóticos, como parkinsonismo, sintomas extrapiramidais, acinesia, tremores focais periorais, hiperprolactinemia, galactorreia e síndrome neuroléptica maligna. Os agentes dessa classe prescritos com mais frequência são a bromocriptina, a levodopa, também chamada de L-Dopa, e a levodopa-carbidopa. Os novos agonistas dos receptores de dopamina incluem o ropinirol, o pramipexol, a apomorfina* e a pergolida.* Em 2007, a pergolida foi retirada do mercado por causar risco de lesão grave às válvulas cardíacas dos pacientes. Dois estudos do *New England Journal of Medicine* confirmaram a associação da pergolida com o aumento da probabilidade de regurgitação (refluxo de sangue) das válvulas cardíacas atrioventricular esquerda (mitral), atrioventricular direita (tricúspide) e da aorta.

Mais pesquisas estão sendo realizadas para avaliar a eficácia dos agonistas dos receptores de dopamina em reverter os sintomas de disfunção sexual induzida durante o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e pós-ISRSs. Existem alguns relatos sobre o papel da amantadina em potencializar os medicamentos antidepressivos em pacientes com depressão resistente ao tratamento e com síndrome de Cotard, uma patologia neuropsiquiátrica rara em que a pessoa mantém a crença delirante de que está morta.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A L-Dopa, cuja meia-vida é de 90 minutos, é rapidamente absorvida após a administração oral, e o pico dos níveis plasmáticos é atingido em 30 a 120 minutos. Sua absorção pode ser significativamente reduzida por mudanças no pH gástrico e pela ingestão com alimentos. A bromocriptina e o ropinirol são rapidamente absorvidos, mas sofrem metabolismo de primeira passagem, de modo que apenas cerca de 30 a 55% da dose encontra-se biodisponível. O pico de concentrações séricas é atingido

* N. de R. T.: Não comercializados no Brasil.

em 1,5 a 3 horas após a administração oral. A meia-vida do ropinirol é de 6 horas. O pramipexol é rapidamente absorvido, com pouco metabolismo de primeira passagem, e atinge o pico de concentrações em 2 horas. Sua meia-vida é de 8 horas. Formas orais de apomorfina foram estudadas, mas não estão disponíveis nos Estados Unidos. A injeção subcutânea de apomorfina resulta em uma distribuição sistêmica rápida e controlada, com farmacocinética linear para uma dose de 2 a 8 mg.

Assim que a L-Dopa entra nos neurônios dopaminérgicos do sistema nervoso central (SNC), é convertida no neurotransmissor dopamina. A apomorfina, a bromocriptina, o ropinirol e o pramipexol atuam diretamente sobre os receptores de dopamina. A dopamina, o pramipexol e o ropinirol ligam-se cerca de 20 vezes mais seletivamente aos receptores D_3 dopaminérgicos do que aos D_2; a razão correspondente para a bromocriptina é menor que 2:1. A apomorfina liga-se seletivamente aos receptores D_1 e D_2, com pouca afinidade pelos D_3 e D_4. A L-Dopa, o pramipexol e o ropinirol não exercem atividade significativa sobre receptores não dopaminérgicos, mas a bromocriptina liga-se aos receptores serotonérgicos 5-HT_1 e 5-HT_2 e aos α_1-, α_2- e β-adrenérgicos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Transtornos do movimento induzidos por medicamentos

Na psiquiatria atual, os agonistas dos receptores de dopamina são utilizados para o tratamento de parkinsonismo, sintomas extrapiramidais, acinesia e tremores focais periorais induzidos por medicamentos. No entanto, seu uso tem diminuído substancialmente, porque a incidência de transtornos do movimento induzidos por medicamentos é muito menor com o emprego dos novos antipsicóticos atípicos (antagonistas de serotonina e dopamina [ASDs]). Os agonistas dos receptores de dopamina são eficazes para o tratamento da síndrome idiopática das pernas inquietas e podem ser úteis quando essa condição for um efeito colateral do medicamento. O ropinirol tem indicação para a síndrome das pernas inquietas.

Para o tratamento dos transtornos do movimento induzidos por medicamentos, a maioria dos clínicos confia nos anticolinérgicos, na amantadina e nos anti-histamínicos, porque são igualmente eficazes e apresentam poucos efeitos adversos. A bromocriptina permanece em uso para a síndrome neuroléptica maligna; no entanto, a incidência dessa condição está diminuindo com a redução do emprego dos antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs).

Os agonistas dos receptores de dopamina também são utilizados como tratamento de contraposição aos efeitos hiperprolactinêmicos dos ARDs, que resultam em efeitos colaterais como amenorreia e galactorreia.

Transtornos do humor

A bromocriptina tem sido utilizada há longo tempo para aumentar a resposta aos antidepressivos em pacientes refratários. Relatou-se que o ropinirol é útil como potencializador na terapia antidepressiva e no tratamento da depressão bipolar II resistente ao medicamento. O ropinirol pode ser útil também no tratamento da disfunção sexual induzida por antidepressivos. É crescente o emprego do pramipexol na potencialização do efeito dos antidepressivos tricíclicos e na depressão resistente ao tratamento. Outros estudos revelaram que esse medicamento é superior à sertralina no tratamento de depressão na doença de Parkinson, reduzindo também a anedonia em pacientes com essa doença.

Disfunção sexual

Todos os agonistas dos receptores de dopamina podem melhorar a disfunção erétil. Contudo, são raramente utilizados porque as doses terapêuticas costumam causar efeitos adversos. Os inibidores da fosfodiesterase-5, recentemente introduzidos, são mais bem tolerados e eficazes.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais dos agonistas dos receptores de dopamina são comuns, o que limita a utilidade desses medicamentos. Os eventos adversos são dose-dependentes e incluem náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, cefaleia, tonturas e arritmias cardíacas. Para reduzir o risco de hipotensão postural, a dose inicial de todos os agonistas dos receptores de dopamina deve ser muito baixa, com aumentos progressivos em intervalos de, no mínimo, uma semana. Esses medicamentos devem ser utilizados com cuidado em pessoas com hipertensão, doença cardiovascular ou patologia hepática. Após a utilização a longo prazo, os pacientes, em particular os idosos, podem experimentar movimentos coreiformes ou distônicos e transtornos psiquiátricos, incluindo alucinações, delírios, confusão, depressão, mania e outras alterações comportamentais.

O uso a longo prazo da bromocriptina pode produzir fibrose retroperitoneal e pulmonar, derrames e espessamento da pleura.

Em geral, o ropinirol e o pramipexol têm um perfil de efeitos adversos muito mais leve do que a L-Dopa e a bromocriptina. O pramipexol e o ropinirol podem ocasionar crises de sono inevitáveis, bruscas e inesperadas, as quais têm causado acidentes com veículos automotores.

Os eventos adversos mais comuns da apomorfina são bocejo, tontura, náusea, vômito, sonolência, bradicardia, síncope e sudorese. Foram relatadas também alucinações. Seus efeitos sedativos são exacerbados pelo uso concomitante de álcool e outros depressores do SNC.

Os agonistas dos receptores de dopamina são contraindicados durante a gestação e amamentação, pois inibem a lactação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os ARDs são capazes de reverter os efeitos de seus agonistas, mas isso, em geral, não é clinicamente significativo. Relatou-se que o uso concomitante de medicamentos tricíclicos e agonistas dos receptores de dopamina causa sintomas de neurotoxicidade, como rigidez, agitação e tremor. Podem, também, potencializar

os efeitos hipotensores dos diuréticos e de outros agentes anti-hipertensivos. Os agonistas dos receptores de dopamina não devem ser utilizados em conjunto com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), até mesmo a selegilina, e o emprego dos IMAOs deve ser interrompido pelo menos duas semanas antes do início do tratamento com esses agonistas.

Os benzodiazepínicos, a fenitoína e a piridoxina podem interferir na ação terapêutica dos agonistas dos receptores de dopamina. Os alcaloides do ergot e a bromocriptina não devem ser utilizados ao mesmo tempo, já que podem causar hipertensão e infarto do miocárdio. Os progestágenos, os estrógenos e os anticoncepcionais orais podem influenciar os efeitos da bromocriptina e aumentar as concentrações plasmáticas do ropinirol. A ciprofloxacina pode aumentar as concentrações plasmáticas do ropinirol; e a cimetidina, do pramipexol.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

A administração de L-Dopa tem sido associada a resultados falsos de aumento das concentrações plasmáticas e urinárias de ácido úrico, de glicose urinária, cetonas urinárias e catecolaminas urinárias. Nenhuma interferência laboratorial tem sido associada à administração de outros agonistas dos receptores de dopamina.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

A Tabela 15.1 lista os vários agonistas dos receptores de dopamina e suas preparações. Para o tratamento do parkinsonismo induzido por antipsicóticos, o clínico deve começar com uma dose de 100 mg de levodopa três vezes ao dia, que pode ser aumentada até que o indivíduo apresente melhora funcional. A dose máxima de L-Dopa é de 2.000 mg diários, mas a maioria das pessoas responde a doses diárias abaixo de 1.000 mg. A dose do componente carbidopa da formulação levodopa-carbidopa deve totalizar pelo menos 75 mg por dia.

A dose da bromocriptina para transtornos mentais é incerta, embora pareça prudente iniciar com quantidades baixas (1,25 mg duas vezes ao dia) e aumentá-las gradativamente. A bromocriptina, em geral, é administrada com as refeições para reduzir a probabilidade de náusea.

A dose inicial do pramipexol é de 0,125 mg três vezes ao dia, que deve ser aumentada para 0,25 mg três vezes ao dia na segunda semana e acrescida de 0,25 mg por dose a cada semana, até que efeitos terapêuticos benéficos ou adversos sejam observados. Os pacientes com doença de Parkinson idiopática, em geral, obtêm benefícios com a dose diária total de 1,5 mg; e a quantidade diária máxima é de 4,5 mg.

Para o ropinirol, a dose inicial é de 0,25 mg três vezes ao dia, acrescentando-se 0,25 mg por dose a cada semana até a quantidade diária total de 3 mg; a seguir, aumenta-se 0,5 mg por dose a cada semana até a quantidade diária total de 9 mg; então, mais 1 mg por dose a cada semana, alcançando a quantidade máxima de 24 mg por dia, até que apareçam os benefícios terapêuticos ou os efeitos adversos.

TABELA 15.1
Preparações disponíveis de agonistas dos receptores de dopamina e carbidopa

Nome genérico	Preparações
Bromocriptina	Comprimidos de 2,5 e 5 mg
Carbidopa	25 mg[a]
Levodopa (L-Dopa)	Comprimidos de 100, 250 e 500 mg
Levodopa-carbidopa (cocareldopa)	Comprimidos de 100/10, 100/25, 250/25 mg; comprimidos de liberação estendida de 100/25 e 200/50 mg
Pramipexol	Comprimidos de liberação estendida de 0,375, 0,75, 1,5, 3 e 4 mg
Ropinirol	Comprimidos de 0,25, 0,5, 1, 2 e 5 mg

[a]Medicamento disponível apenas direto do fabricante.

A dose média diária para pessoas com doença de Parkinson idiopática é de aproximadamente 16 mg.

A dose subcutânea recomendada de apomorfina na doença de Parkinson é de 0,2 a 0,6 mL durante os episódios agudos de hipoatividade, aplicada com uma seringa tipo caneta milimetrada. A apomorfina pode ser administrada três vezes ao dia, com a dose máxima de 0,6 mL cinco vezes ao dia.

16

Antagonistas dos receptores de dopamina (antipsicóticos de primeira geração)

Introduzidos no início da década de 1950, os antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs) representam o primeiro grupo de medicamentos eficazes para o tratamento de esquizofrenia e outras doenças psicóticas e incluem todos os antipsicóticos dos seguintes grupos: fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, dibenzoxazepinas, di-hidroindóis e difenilbutilpiperidinas. A totalidade desses agentes é associada a síndromes extrapiramidais nas respectivas dosagens clinicamente eficazes. O grupo mais recente de medicamentos antipsicóticos – os antagonistas de serotonina e dopamina (ASDs) – difere dos agentes mais antigos em sua capacidade de minimizar as psicoses com propensão consideravelmente menor para causar efeitos extrapiramidais (EEPs). Embora os ARDs tenham sido gradualmente substituídos pelos ASDs nos Estados Unidos, eles continuam sendo os antipsicóticos prescritos mais comuns em várias partes do mundo. Além disso, em grandes estudos comparativos, os ARDs aparentemente mostram um risco mais baixo de causar aumento significativo de peso, desregulação da glicose e alterações lipídicas do que os agentes mais recentes. Há evidências de que os ARDs de potência intermediária, como a perfenazina, são tão eficazes e bem-tolerados quanto os ASDs. Contudo, a produção de molindona, o ARD com o menor risco de aumento de peso e efeitos colaterais metabólicos, foi suspensa nos Estados Unidos.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Todos os ARDs são bem absorvidos após a administração oral, sendo que as preparações líquidas são mais bem absorvidas do que os comprimidos ou as cápsulas. O pico de concentrações plasmáticas, em geral, é atingido em 1 a 4 horas após a administração oral e em 30 a 60 minutos após a parenteral. Cigarros, café, antiácidos e alimentos interferem na absorção desses medicamentos. Os níveis do estado de equilíbrio são atingidos em aproximadamente três a cinco dias. As meias-vidas desses agentes são em torno de 24 horas. Todos podem ser administrados em dose única diária por via oral, se tolerada, uma vez que o indivíduo esteja estável. A maioria dos ARDs é ligada a proteínas. Suas formulações parenterais apresentam um início de ação mais rápido e mais confiável. A biodisponibilidade é até 10 vezes mais alta com a administração parenteral. A maioria desses medicamentos é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP) 2D6 e 3A. Contudo, há diferenças entre os agentes específicos.

Formulações parenterais de depósito (*depot*) de longa duração do haloperidol e da flufenazina estão disponíveis nos Estados Unidos. Em geral, são administradas uma vez a cada um a quatro semanas, dependendo da dose e do indivíduo. Podem ser necessários até seis meses de tratamento com as formulações *depot* para que sejam atingidos os níveis de equilíbrio plasmáticos, o que indica que o tratamento por via oral talvez deva ser mantido por um mês ou mais após o início da farmacoterapia com o antipsicótico *depot*.

A atividade antipsicótica tem origem na inibição da neurotransmissão dopaminérgica. Os ARDs são eficientes quando aproximadamente 72% dos receptores D_2 encefálicos estão ocupados. Eles também bloqueiam os receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, com os diferentes medicamentos exercendo efeitos distintos sobre esses sistemas de receptores.

Há algumas generalizações que podem ser feitas sobre os ARDs com base em sua potência. A potência refere-se à quantidade de medicamento necessária para obter os efeitos terapêuticos. Os medicamentos de baixa potência, como a clorpromazina e a tioridazina, administrados em doses de várias centenas de mg por dia, produzem geralmente mais aumento de peso e sedação do que os agentes de alta potência, como o haloperidol e a flufenazina, administrados, em geral, em doses inferiores a 10 mg diários. Os agentes de alta potência também têm mais probabilidade de causar EEPs. Alguns fatores que influenciam as ações farmacológicas dos ARDs estão listados na Tabela 16.1.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Vários tipos de transtornos psiquiátricos e neurológicos podem ser minimizados por meio de tratamento com ARDs. Algumas dessas indicações são demonstradas na Tabela 16.2.

Esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo

Os ARDs são eficazes tanto no tratamento de curto prazo quanto no de longo prazo da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo, pois reduzem os sintomas agudos e previnem exacerbações futuras. Os ARDs produzem seus efeitos mais significativos contra os sintomas positivos da esquizofrenia (p. ex., alucinações, de-

TABELA 16.1
Fatores que influenciam a farmacocinética dos antipsicóticos

Idade	Idosos podem exibir taxas de depuração reduzidas.
Condição sistêmica	A redução do fluxo sanguíneo no fígado pode reduzir a depuração. Doença hepática pode reduzir a depuração.
Indutores de enzimas	Carbamazepina, fenitoína, etambutol, barbitúricos.
Inibidores da depuração	Incluem inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos, cimetidina, β-bloqueadores, isoniazida, metilfenidato, eritromicina, ciprofloxacina, triazolobenzodiazepínicos e cetoconazol.
Mudanças nas ligações a proteínas	Hipoalbuminemia pode ocorrer com má nutrição ou insuficiência hepática.

Adaptada de Ereshefsky L: Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 1996, 57 (suppl 1) 1:12-25.

TABELA 16.2
Indicações para os antagonistas dos receptores de dopamina

Episódios psicóticos agudos na esquizofrenia e no transtorno esquizoafetivo
Tratamento de manutenção para esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo
Mania
Depressão com sintomas psicóticos
Transtorno delirante
Transtorno da personalidade *borderline*
Transtorno psicótico induzido por substâncias
Delirium e demência
Transtornos mentais causados por condições sistêmicas
Esquizofrenia na infância
Transtorno global do desenvolvimento
Transtorno de Tourette
Coreia de Huntington

lírios e agitação). Os sintomas negativos (p. ex., reclusão emocional e ambivalência) têm menos probabilidade de melhorar de modo considerável e podem até parecer piorar, porque esses medicamentos causam restrição da expressão facial e acinesia, efeitos colaterais que mimetizam os sintomas negativos.

A esquizofrenia e o transtorno esquizoafetivo são caracterizados por remissões e recidivas. Os ARDs reduzem o risco de ressurgimento da psicose em pacientes que se recuperaram sob esse medicamento. Seguindo-se ao primeiro episódio de psicose, os pacientes devem ser mantidos sob farmacoterapia por um a dois anos; após episódios múltiplos, por dois a cinco anos.

Mania

Os ARDs são eficazes para tratar os sintomas psicóticos da mania aguda. Visto que os agentes antimaníacos (p. ex., o lítio) em geral têm um início mais lento de ação do que os antipsicóticos no tratamento dos sintomas agudos, a prática-padrão é combinar, a princípio, tanto um ARD quanto um ASD com lítio, divalproato, lamotrigina ou carbamazepina e, a seguir, retirar o antipsicótico gradativamente.

Depressão com sintomas psicóticos

A combinação de um antipsicótico e um antidepressivo é uma das abordagens terapêuticas para o transtorno depressivo maior com manifestações psicóticas; a outra é a eletroconvulsoterapia (ECT).

Transtorno delirante

Os pacientes com transtorno delirante por vezes respondem favoravelmente ao tratamento com ARDs. Alguns indivíduos com transtorno da personalidade *borderline* que desenvolvem pensamento paranoide no curso de sua psicopatologia podem responder aos antipsicóticos.

Agitação grave e comportamento violento

Pacientes gravemente agitados e violentos, independentemente do diagnóstico, podem ser tratados com ARDs. Sintomas como irritabilidade extrema, falta de controle dos impulsos, hostilidade grave, hiperatividade grosseira e agitação respondem ao tratamento a curto prazo com ARDs. Crianças mentalmente prejudicadas, em especial as com deficiência mental profunda e transtorno autista, por vezes apresentam episódios associados de violência, agressão e agitação que respondem ao tratamento com antipsicóticos; contudo, a administração repetida de tais agentes para controlar o comportamento perturbador de crianças é controversa.

Transtorno de Tourette

Os ARDs são utilizados para tratar o transtorno de Tourette, uma patologia neurocomportamental caracterizada por tiques motores e vocais. O haloperidol e a pimozida são os medicamentos usados com mais frequência, mas outros ARDs também são eficazes. Alguns clínicos preferem usar a clonidina para esse transtorno devido ao menor risco de efeitos colaterais neurológicos.

Transtorno da personalidade *borderline*

Pacientes com transtorno da personalidade *borderline* que apresentam sintomas psicóticos transitórios, como alteração da percepção, desconfiança, ideias de referência e agressão, podem necessitar de farmacoterapia com um ARD. Esse transtorno também está associado à instabilidade de humor, portanto, os pacientes devem ser avaliados para a possível utilização de agentes estabilizadores do humor.

Demência e *delirium*

Cerca de dois terços dos pacientes idosos agitados com várias formas de demência melhoram quando recebem ARDs. Recomendam-se doses baixas de medicamentos de alta potência (p. ex., 0,5 a 1 mg por dia de haloperidol). Os ARDs também são utilizados para tratar sintomas psicóticos e agitação associada ao *delirium*. A causa do *delirium* precisa ser determinada, uma vez que delírios tóxicos causados por agentes anticolinérgicos podem ser exacerbados com os ARDs de baixa potência, que, por vezes, têm atividade antimuscarínica significativa. Ortostatismo, parkinsonismo e piora da cognição são os efeitos colaterais mais preocupantes nessa população.

Transtorno psicótico induzido por substâncias

A intoxicação com cocaína, anfetaminas, álcool, fenciclidina e outras substâncias pode causar sintomas psicóticos. Já que esses sintomas tendem a ser limitados no tempo, é preferível evitar o uso de ARDs, a menos que o paciente esteja gravemente agitado e agressivo. Em geral, os benzodiazepínicos podem ser utilizados para acalmá-lo e também devem ser empregados, em vez dos ARDs, no caso de intoxicação

com fenciclidina. Quando o paciente está experimentando alucinações e delírios, como na retirada do álcool, os ARDs podem aumentar o risco de convulsões.

Esquizofrenia na infância

Crianças com esquizofrenia obtêm benefícios com o uso de antipsicóticos, embora essa população tenha sido bem menos pesquisada. Atualmente, há estudos em andamento para determinar se a intervenção com medicamentos, aos primeiros sinais de transtornos em crianças geneticamente em risco de esquizofrenia, pode prevenir o surgimento de sintomas mais significativos. Os efeitos colaterais, em especial os que envolvem a cognição e o estado de alerta, devem ser considerados cuidadosamente.

Outras indicações

Os ARDs reduzem a perturbação nos movimentos nos estágios precoces da coreia de Huntington. Pacientes com tal doença podem desenvolver alucinações, delírios, mania e hipomania. Esses e outros sintomas psiquiátricos respondem aos ARDs de alta potência. Contudo, os clínicos devem estar cientes de que os pacientes com a forma rígida da coreia de Huntington podem experimentar EEPs agudos. A utilização dos ARDs para tratar transtornos do controle dos impulsos deve ser reservada a indivíduos em que outras intervenções falharam. Aqueles que apresentam transtorno global (invasivo) do desenvolvimento podem exibir hiperatividade, gritos e agitação com agressividade. Alguns desses sintomas respondem aos ARDs de alta potência, mas há pouca evidência de pesquisa apoiando seu benefício nessas condições.

O balismo e o hemibalismo (que afeta somente um lado do corpo), transtornos neurológicos raros caracterizados por movimentos propulsores dos membros para longe do corpo, também respondem ao tratamento com agentes antipsicóticos. Outras indicações para a utilização dos ARDs incluem náuseas, vômitos, soluço intratável e prurido. Distúrbios endócrinos e epilepsia do lobo temporal podem estar associados à psicose, que responde ao tratamento antipsicótico.

Os efeitos colaterais mais comuns dos ARDs são neurológicos. Como regra, os medicamentos de baixa potência causam a maioria dos eventos adversos não neurológicos, enquanto os medicamentos de alta potência produzem a maioria dos efeitos colaterais neurológicos.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

A Tabela 16.3 resume os eventos adversos mais comuns associados ao uso dos ARDs.

Síndrome neuroléptica maligna

Um efeito colateral potencialmente fatal dos ARDs, a síndrome neuroléptica maligna, pode ocorrer em qualquer momento durante o curso do tratamento. Os

TABELA 16.3
Antagonistas dos receptores da dopamina: potência e efeitos adversos

Nome genérico	Classificação química	Dose oral (mg) terapeuticamente equivalente	Efeitos colaterais		
			Sedação	Autonômico[a]	Reações extrapiramidais[b]
Pimozida[c]	Difenilbutilpiperidina	1,5	+	+	+++
Flufenazina	Composto fenotiazina-piperazina	2	+	+	+++
Haloperidol	Butirofenona	2	+	+	+++
Tiotixeno	Tioxanteno	4	+	+	+++
Trifluoperazina	Composto fenotiazina-piperazina	5	++	+	+++
Perfenazina	Composto fenotiazina-piperazina	8	++	+	++/+++
Molindona	Di-hidroindolona	10	++	+	+
Loxapina	Dibenzoxazepina	10	++	+/++	++/+++
Proclorperazina[c]	Composto fenotiazina-piperazina	15	++	+	+++
Acetofenazina	Composto fenotiazina-piperazina	20	++	+	++/+++
Triflupromazina	Composto fenotiazina-alifática	25	+++	++/+++	++
Mesoridazina	Composto fenotiazina-piperidina	50	+++	++	+
Clorpromazina	Composto fenotiazina-alifática	100	+++	+++	++
Clorprotixeno	Tioxanteno	100	+++	+++	+/++
Tioridazina	Composto fenotiazina-piperidina	100	+++	+++	+

[a]Efeitos anti-α-adrenérgicos e anticolinérgicos.
[b]Exceto discinesia tardia, que parece ser produzida em mesmo grau e frequência por todos os agentes com doses antipsicóticas equieficazes.
[c]A pimozida é utilizada principalmente no tratamento do transtorno de Tourette; a proclorperazina é usada raramente como agente antipsicótico.
Adaptada de American Medical Association: *AMA Drug Evaluations: Annual 1992*. Chicago: American Medical Association; 1992.

sintomas incluem hipertermia extrema, rigidez muscular grave, distonia, acinesia, mutismo, confusão, agitação e aumento da frequência do pulso e da pressão arterial (PA). Os achados de laboratório incluem aumento da contagem de leucócitos, da creatininofosfoquinase, das enzimas hepáticas e da mioglobina plasmática, e mioglobinúria, ocasionalmente associada a insuficiência renal. Os sintomas, em geral, evoluem em 24 a 72 horas, e a síndrome não tratada dura de 10 a 14 dias. O diagnóstico por vezes não é feito nos estágios iniciais, e a reclusão e a agitação podem ser erroneamente consideradas como reflexo do aumento da psicose. Os homens são afetados mais frequentemente do que as mulheres, e os pacientes jovens são acometidos com mais frequência do que os idosos. A taxa de mortalidade pode alcançar 20 a 30% ou até mais quando os medicamentos *depot* estão envolvidos. As taxas também aumentam quando doses substanciais de agentes de alta potência são utilizadas.

Existindo suspeita de síndrome neuroléptica maligna, os ARDs devem ser suspensos imediatamente, e as seguintes providências precisam ser empregadas: medidas de suporte clínico para resfriar o paciente; monitoramento de sinais vitais, eletrólitos, balanço de líquidos e excreção renal; e tratamento sintomático da febre. Os medicamentos antiparkinsonianos podem reduzir parte da rigidez muscular. O dantroleno, um relaxante muscular (0,8 a 2,5 mg/kg a cada 6 horas, até a dose total de 10 mg por dia), pode ser útil no tratamento dessa condição. Se o paciente for capaz de usar medicamentos por via oral, o dantroleno pode ser administrado em doses de 100 a 200 mg diários. A bromocriptina (20 a 30 mg por dia, divididos em quatro doses) ou a amantadina podem ser acrescidas ao regime. Em geral, o tratamento deve ser mantido por 5 a 10 dias. Quando a farmacoterapia for reiniciada, os clínicos devem considerar a mudança para um medicamento de baixa potência ou um ASD, embora esses agentes, incluindo a clozapina, possam também causar síndrome neuroléptica maligna.

Limiar para convulsões

Os ARDs podem baixar o limiar para convulsões. Pensa-se que a clorpromazina, a tioridazina e outros medicamentos de baixa potência sejam mais epileptogênicos do que os de alta potência. A molindona pode ser o agente menos epileptogênico entre os ARDs. O risco de convulsões induzidas por medicamentos deve ser considerado especialmente em um paciente que já tem um transtorno convulsivo ou uma lesão cerebral.

Sedação

O bloqueio dos receptores histamínicos do tipo H_1 é a causa habitual de sedação associada aos ARDs. A clorpromazina é o antipsicótico típico mais sedativo. As propriedades sedativas dos medicamentos estão resumidas na Tabela 16.3. A administração da dose diária total ao deitar costuma descartar quaisquer problemas de sedação, e, com frequência, é desenvolvida tolerância a esse efeito adverso.

Efeitos anticolinérgicos centrais

Os sintomas de atividade anticolinérgica central incluem agitação grave; desorientação quanto a tempo, pessoa e lugar; alucinações; convulsões; febre alta; e pupilas dilatadas. Também podem ocorrer estupor e coma. O tratamento da toxicidade anticolinérgica consiste em suspensão do(s) agente(s) causal(ais), supervisão médica estrita e fisostigmina, 2 mg em infusão intravenosa (IV) lenta, repetida em 1 hora, se necessário. O excesso de fisostigmina é perigoso, e os sintomas de toxicidade com esse medicamento incluem hipersalivação e sudorese. O sulfato de atropina (0,5 mg) pode reverter tais efeitos.

Efeitos cardíacos

Os ARDs diminuem a contratilidade cardíaca, perturbam a contratilidade enzimática das células cardíacas, aumentam os níveis das catecolaminas circulantes e prolongam o tempo de condução atrial e ventricular e os períodos refratários. Os ARDs de baixa potência, particularmente as fenotiazinas, são mais cardiotóxicos do que os medicamentos de alta potência. Uma exceção é o haloperidol, que tem sido associado a ritmo cardíaco anormal, arritmias ventriculares, *torsades de pointes* e morte súbita, quando injetado por via IV. A pimozida, a sulpirida e o droperidol (uma butirofenona) também prolongam o intervalo QTc e têm sido claramente associados a *torsades de pointes* e morte súbita. Em um estudo, a tioridazina foi responsável por 28 (61%) das 46 mortes súbitas após uso de antipsicóticos. Em 15 desses casos, tal fármaco era o único medicamento ingerido. A clorpromazina também produz prolongamento dos intervalos QT e PR, atenuação das ondas T e depressão do segmento ST. Dessa forma, esses medicamentos são indicados somente quando outros agentes mostraram-se ineficazes.

Morte súbita

Relatos ocasionais de morte cardíaca súbita durante o tratamento com ARDs podem ser resultado de arritmias cardíacas. Outras causas incluem convulsões, asfixia, hipertermia maligna, intermação e síndrome neuroléptica maligna. Contudo, não parece haver um aumento da incidência de morte súbita ligada aos antipsicóticos.

Hipotensão ortostática (postural)

A hipotensão ortostática (postural) é mais comum com medicamentos de baixa potência, particularmente clorpromazina, tioridazina e clorprotixeno. Se o paciente estiver utilizando ARDs de baixa potência por via intramuscular (IM), sua PA (deitado e em pé) deve ser verificada pelo médico antes e após a dose inicial e durante os primeiros dias de tratamento.

A hipotensão ortostática é intermediada pelo bloqueio adrenérgico e ocorre com mais frequência durante os primeiros dias de tratamento. Muitas vezes, é desenvolvida tolerância a esse efeito colateral, por isso a dose inicial desses medicamentos é mais baixa do que a quantidade terapêutica habitual. Desmaios ou quedas, embora incomuns, podem ocasionar lesões. Os pacientes devem ser advertidos quanto a esse efeito colateral e instruídos a levantar-se lentamente quando estiverem sentados ou deitados. Além disso, devem evitar cafeína e álcool, tomar pelo menos dois litros de líquidos por dia e, se não estiverem sob tratamento para hipertensão, acrescentar sal à dieta. Ademais, meias elásticas podem auxiliar alguns indivíduos.

Os pacientes podem manejar a hipotensão deitando-se com os pés mais elevados do que a cabeça e movendo suas pernas como se pedalassem. A expansão de volume ou agentes vasopressores, como a noradrenalina, podem ser indicados em casos graves. Visto que a hipotensão é produzida pelo bloqueio

α-adrenérgico, os medicamenros também bloqueiam as propriedades estimulantes α-adrenérgicas da noradrenalina, não alterando os efeitos estimulantes β-adrenérgicos. Por isso, a administração de adrenalina resulta em piora paradoxal da hipotensão e está contraindicada em casos de hipotensão induzida pelos antipsicóticos. Agentes pressores puramente α-adrenérgicos, como o metaraminol e a noradrenalina, são os medicamentos de escolha para o tratamento dessa condição.

Efeitos hematológicos

Leucopenia transitória com a contagem de leucócitos de cerca de 3.500 é um problema comum, embora não seja grave. A agranulocitose, uma complicação hematológica que ameaça a vida, ocorre em cerca de 1 em 10 mil indivíduos tratados com ARDs. Raramente, podem ocorrer púrpura trombocitopênica ou não trombocitopênica, anemia hemolítica e pancitopenia em indivíduos sob uso de ARDs. Mesmo que não estejam indicados hemogramas completos, se um indivíduo relatar faringite ou febre, um hemograma deve ser feito imediatamente para verificar tal possibilidade. Se os índices sanguíneos estiverem baixos, a administração de ARDs deve ser interrompida, e o paciente deve ser transferido para um setor de medicina interna. A taxa de mortalidade para essa complicação pode ser de até 30%.

Efeitos anticolinérgicos periféricos

Os efeitos anticolinérgicos periféricos, tais como boca e nariz secos, visão turva, constipação, retenção urinária e midríase, são comuns, especialmente com ARDs de baixa potência, como, por exemplo, clorpromazina, tioridazina e mesoridazina. Alguns pacientes também podem ter náuseas e vômitos.

A constipação deve ser tratada com as preparações laxantes habituais, mas a constipação grave pode progredir até íleo paralítico. Nesses casos, é recomendada a redução da dose do ARD ou a substituição para outro medicamento menos anticolinérgico. A pilocarpina pode ser utilizada para o tratamento do íleo paralítico, embora o alívio seja apenas transitório. O betanecol (20 a 40 mg por dia) pode ser útil em alguns pacientes com retenção urinária.

O aumento de peso é associado ao aumento da mortalidade e morbidade e à não adesão ao medicamento. Os ARDs de baixa potência podem causar aumento de peso significativo, mas não tanto quanto o observado com os ASDs olanzapina e clozapina. A molindona e, talvez, a loxapina parecem ter menor probabilidade de promover ganho de peso.

Efeitos endócrinos

O bloqueio dos receptores de dopamina no trato tuberoinfundibular resulta em aumento da secreção de prolactina, que pode levar ao inchaço das mamas, galactorreia, amenorreia e inibição do orgasmo nas mulheres e impotência nos homens. Os

ASDs, com exceção da risperidona, não são particularmente associados à elevação dos níveis da prolactina e podem ser os medicamentos de escolha para os pacientes que experimenram efeitos colaterais perturbadores por aumento da liberação da prolactina.

Efeitos sexuais adversos

Tanto os homens quanto as mulheres que usam ARDs podem experimentar anorgasmia e redução da libido. Até 50% dos homens que tomam antipsicóticos relatam disfunção erétil e ejaculatória. Muitas vezes, são utilizados o sildenafil, o vardenafil ou o tadalafil para tratar a disfunção do orgasmo induzida por psicotrópicos, mas esse agentes não foram estudados em combinação com os ARDs. A tioridazina é particularmente associada à redução da libido e à ejaculação retrógrada em homens. Priapismo e orgasmo doloroso também foram descritos, ambos possivelmente resultantes da atividade antagonista α_1-adrenérgica.

Efeitos sobre a pele e os olhos

Dermatite alérgica e fotossensibilidade, especialmente com agentes de baixa potência, podem ocorrer. Erupções urticariformes, maculopapulares, petequiais e edematosas podem ser observadas precocemente no tratamento, em geral nas primeiras semanas, e têm remissão espontânea. Uma reação de fotossensibilidade que parece uma queimadura solar grave também surge em alguns pacientes que usam a clorpromazina. Os pacientes devem ser avisados sobre esse efeito adverso, não devem passar mais do que 30 a 60 minutos ao sol e devem usar protetores solares. A utilização da clorpromazina a longo prazo está relacionada a descoloração azul-acinzentada da pele em áreas expostas à luz solar. As mudanças na pele, por vezes, começam com uma cor tostada ou marrom dourada e progridem para coloração cinza ardósia, azul metálica ou roxa. Essas descolorações resolvem-se com a substituição do medicamento.

A pigmentação irreversível da retina é associada ao uso de tioridazina em doses superiores a 1.000 mg diários. Um sintoma precoce desse efeito, algumas vezes, pode ser confusão à noite relacionada a dificuldades na visão noturna. A pigmentação pode progredir mesmo após a tioridazina ser interrompida, finalmente levando à cegueira. É por essa razão que a dose máxima recomendada é de 800 mg por dia.

Os pacientes que usam clorpromazina podem desenvolver uma pigmentação relativamente benigna dos olhos, caracterizada por depósitos granulares marrom-esbranquiçados concentrados na lente (cristalino) anterior e na córnea posterior, sendo visíveis somente pelo exame de lâmpada de fenda. Os depósitos podem progredir a grânulos brancos opacos e marrom-amarelados, por vezes estrelados. Ocasionalmente, a conjuntiva é descolorida por um pigmento marrom. Não são observadas lesões na retina, e a visão quase nunca é comprometida. A condição resolve-se de forma gradativa quando a clorpromazina é interrompida.

Icterícia

A elevação das enzimas hepáticas durante o tratamento com ARDs tende a ser transitória e clinicamente irrelevante. Quando a clorpromazina começou a ser utilizada, foram relatados casos de icterícia obstrutiva ou colestática. Em geral, elas ocorriam no primeiro mês do tratamento e eram anunciadas por dor no abdome superior, náuseas e vômitos. Em seguida, ocorriam febre, exantema, eosinofilia, bilirrubina na urina e aumento da bilirrubina sérica, da fosfatase alcalina e das transaminases hepáticas. Atualmente, os casos relatados são extremamente raros, mas, na presença de icterícia, o medicamento deve ser interrompido.

Overdose

As *overdoses* consistem, geralmente, em efeitos colaterais superpronunciados de ARDs. Os sintomas e sinais incluem depressão do sistema nervoso central (SNC), sintomas extrapiramidais, midríase, rigidez, inquietação, redução dos reflexos tendíneos profundos, taquicardia e hipotensão. Os sintomas graves de *overdose* envolvem *delirium*, coma, depressão respiratória e convulsões. O haloperidol pode ser um dos antipsicóticos típicos mais seguros em *overdose*. Após uma *overdose*, o eletroencefalograma (EEG) mostra lentidão difusa e baixa voltagem. A *overdose* extrema pode levar a *delirium* e coma, com depressão respiratória e hipotensão. A *overdose* que ameaça a vida, em geral, envolve a ingestão de outros depressores do SNC, como álcool ou benzodiazepínicos.

Se a *overdose* for recente, devem ser administrados carvão ativado, se possível, e lavagem estomacal. Os eméticos são contraindicados, já que as ações antieméticas dos ARDs inibem a eficácia deles. As convulsões podem ser tratadas com diazepam ou fenitoína via IV; e a hipotensão, com noradrenalina ou dopamina, mas não com adrenalina.

Gravidez e lactação

Há correlação baixa entre a utilização de antipsicóticos durante a gestação e malformações congênitas. Apesar disso, os antipsicóticos devem ser evitados durante a gravidez, particularmente no primeiro trimestre, a menos que o benefício supere o risco. Os medicamentos de alta potência são preferíveis aos de baixa potência, já que estes estão associados a hipotensão.

Os ARDs são secretados no leite materno, embora suas concentrações sejam baixas. As mulheres que estão usando esses agentes não devem amamentar.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias interações medicamentosas farmacocinéticas e farmacodinâmicas são associadas a esses medicamentos (ver Tab. 16.4). A isoenzima hepática CYP 2D6 está envolvida com mais frequência nas interações farmacocinéticas dos ARDs. Outras interações medicamentosas comuns afetam a absorção dos agentes dessa classe.

TABELA 16.4
Interações dos medicamentos antipsicóticos

Interação	Mecanismo	Efeito clínico
Interações medicamentosas avaliadas como de maior gravidade		
Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos	Efeito farmacológico sinérgico; os antipsicóticos inibem o metabolismo do propranolol e aumentam as concentrações plasmáticas	Hipotensão grave
Anticolinérgicos	Efeitos farmacodinâmicos Efeito anticolinérgico aditivo	Redução do efeito antipsicótico Toxicidade anticolinérgica
Barbitúricos	O fenobarbital induz o metabolismo dos antipsicóticos	Redução das concentrações dos antipsicóticos
Carbamazepina	Induz o metabolismo dos antipsicóticos	Até 50% de redução das concentrações dos antipsicóticos
Carvão	Reduz a absorção GI dos antipsicóticos e adsorve o medicamento durante a circulação êntero-hepática	Pode reduzir o efeito dos antipsicóticos ou levar à toxicidade durante *overdose* ou por distúrbios GI
Tabagismo	Indução das enzimas microssômicas	Concentrações plasmáticas dos antipsicóticos reduzidas
Adrenalina, noradrenalina	Os antipsicóticos antagonizam seu efeito pressórico	Hipotensão
Etanol	Depressão adicional do SNC	Comprometimento do estado psicomotor
Fluvoxamina	A fluvoxamina inibe o metabolismo do haloperidol e da clozapina	Aumento das concentrações do haloperidol e da clozapina
Guanetidina	Os antipsicóticos antagonizam a recaptação de guanetidina	Comprometimento do efeito anti-hipertensivo
Lítio	Desconhecido	Relatos raros de neurotoxicidade
Meperidina	Depressão adicional do SNC	Hipotensão e sedação
Interações medicamentosas avaliadas como de gravidade leve ou moderada		
Anfetaminas anoxerígenas	Redução do efeito farmacológico da anfetamina	Redução da perda de peso; as anfetaminas podem exacerbar a psicose; os pacientes com esquizofrenia refratários a tratamento podem melhorar
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)	Crises hipotensoras aditivas	Hipotensão, intolerância postural
Antiácidos contendo alumínio	Formação de complexos insolúveis no trato GI	Possível redução do efeito antipsicótico
Antidepressivos (ADs) inespecíficos	Redução do metabolismo dos ADs por meio de competição inibidora	Aumento da concentração dos ADs
Benzodiazepínicos	Aumento do efeito farmacológico dos benzodiazepínicos	Depressão respiratória, estupor, hipotensão
Bromocriptina	Os antipsicóticos antagonizam a estimulação dos receptores da dopamina	Aumento da prolactina
Bebidas cafeinadas	Formam precipitados com soluções de antipsicóticos	Possível redução do efeito antipsicótico
Cimetidina	Redução da absorção e depuração do antipsicótico	Redução do efeito antipsicótico

(Continua)

TABELA 16.4 (*continuação*)
Interações dos medicamentos antipsicóticos

Interação	Mecanismo	Efeito clínico
Clonidina	Os antipsicóticos potencializam o efeito hipotensor α-adrenérgico	Hipotensão ou hipertensão
Dissulfiram	Compromete o metabolismo dos antipsicóticos	Aumento das concentrações dos antipsicóticos
Metildopa	Desconhecido	Elevação da pressão arterial
Fenitoína	Indução do metabolismo dos antipsicóticos; redução do metabolismo da fenitoína	Redução das concentrações dos antipsicóticos; aumento dos níveis da fenitoína
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs)	Comprometem o metabolismo dos antipsicóticos; interação farmacodinâmica	Início súbito de sintomas extrapiramidais
Ácido valproico	Os antipsicóticos inibem o metabolismo do ácido valproico	Aumento da meia-vida e dos níveis do ácido valproico

GI: gastrintestinal; SNC: sistema nervoso central; ADs: antidepressivos; PA: pressão arterial.
De Ereshosky L., Overman GP, Karp JK. Current psychotropic dosing and monitoring guidelines. *Prim Psychiatry* 1996; 3:21, com permissão.

A ingestão de antiácidos, carvão ativado, colestiramina, caolim, pectina e cimetidina dentro de 2 horas após a administração dos antipsicóticos pode reduzir a absorção destes. Os anticolinérgicos também podem reduzir a absorção dos ARDs. A atividade anticolinérgica dos ARDs, somada à dos anticolinérgicos e à dos medicamentos tricíclicos, pode levar à toxicidade anticolinérgica. A digoxina e os esteroides, que reduzem a motilidade gástrica, podem aumentar a absorção dos ARDs.

As fenotiazinas, especialmente a tioridazina, podem reduzir o metabolismo e elevar as concentrações tóxicas da fenitoína. Os barbitúricos podem aumentar o metabolismo dos ARDs, e estes podem baixar o limiar para convulsões do indivíduo.

Os agentes tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) que inibem a CYP 2D6 – paroxetina, fluoxetina e fluvoxamina – interagem com os ARDs, ocasionando aumento das concentrações plasmáticas de ambos os medicamentos. Os efeitos anticolinérgicos, sedativos e hipotensores dos fármacos também podem ser somados.

Os antipsicóticos típicos podem inibir a ação hipotensora da α-metildopa. De modo contrário, os antipsicóticos típicos podem exibir um efeito de acréscimo sobre alguns medicamentos hipotensores. Os antipsicóticos exercem uma ação variável sobre os efeitos hipotensores da clonidina. A coadministração do propranolol aumenta as concentrações de ambos os medicamentos.

Os ARDs potencializam os efeitos depressores do SNC causados por sedativos, anti-histamínicos, opiáceos, opioides e álcool, particularmente em pacientes com comprometimento da função respiratória. Quando esses agentes são usados com o álcool, o risco de intermação pode ser maior.

O fumo pode reduzir os níveis plasmáticos dos antipsicóticos típicos. A adrenalina tem um efeito hipotensor paradoxal em pacientes que usam antipsicóticos. Esses medicamentos podem diminuir as concentrações da varfarina no sangue, resultando em redução no tempo de sangramento. As fenotiazinas tioridazina e pimozida não devem ser coadministradas com outros agentes que prolonguem o intervalo QT. A tioridazina é contraindicada em pacientes sob uso de medicamentos que inibam a CYP 2D6 ou naqueles com níveis reduzidos dessa isoenzima.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

A clorpromazina e a perfenazina podem causar tanto resultados falso-positivos quanto falso-negativos em testes imunológicos de gestação e valores falsamente elevados de bilirrubinas (com testes de reagentes em fitas) e de urobilinogênio (no teste com o reagente de Ehrlich). Esses medicamentos também têm sido associados a anormalidade nos resultados do teste de tolerância à glicose, embora essa alteração possa refletir os efeitos dos fármacos sobre o sistema de regulação da glicose. Há relatos de que as fenotiazinas interferem na medida de 17-cetoesteroides e 17-hidroxicorticosteroides e produzem resultados falso-positivos em testes para fenilcetonúria.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

As contraindicações para a utilização dos ARDs incluem (1) história de resposta alérgica grave; (2) possibilidade de ingestão de substância que interaja com o antipsicótico, induzindo depressão do SNC (p. ex., álcool, opioides, barbitúricos e benzodiazepínicos) ou *delirium* anticolinérgico (p. ex., por escopolamina e, possivelmente, fenciclidina [PCP]); (3) anormalidade cardíaca grave; (4) alto risco de convulsões; (5) presença de glaucoma de ângulo estreito ou hipertrofia prostática se um medicamento com alta atividade anticolinérgica tiver de ser utilizado; e (6) história ou desenvolvimento de discinesia tardia. Os antipsicóticos devem ser administrados com cuidado em pacientes com doença hepática, já que o metabolismo do fígado comprometido pode resultar em concentrações plasmáticas altas. A avaliação habitual deve incluir leucograma com contagem diferencial, teste de função hepática e eletrocardiograma (ECG), especialmente em mulheres acima dos 40 e homens acima dos 30 anos. Os idosos e as crianças são mais sensíveis aos efeitos colaterais do que os adultos jovens, portanto a dosagem deve ser ajustada de acordo com a faixa etária.

Pacientes diferentes podem responder a dosagens amplamente distintas de antipsicóticos; por isso, não há uma dosagem estabelecida para qualquer medicamento antipsicótico. Uma vez que se desenvolva tolerância para a maioria dos efeitos colaterais, é prática clínica razoável iniciar com uma dose baixa e aumentá-la conforme o necessário. É importante recordar que os efeitos máximos de determinada dose podem não ser evidentes por quatro a seis semanas. As preparações e dosagens disponíveis dos ARDs são fornecidas na Tabela 16.5.

Tratamento de curto prazo

O equivalente a 5 a 20 mg de haloperidol é uma dose razoável para um adulto em estado agudo. Um paciente geriátrico pode obter benefícios com apenas 1 mg de

TABELA 16.5
Antagonistas dos receptores dopaminérgicos

Nome genérico	Comprimidos (mg)	Cápsulas (mg)	Solução	Parenteral	Supositório (mg)	Limites de doses para adultos (mg/dia)	
						Agudo	Manutenção
Clorpromazina	10, 25, 50, 100, 200	30, 75, 150, 200, 300	10 mg/5 mL, 30 mg/mL, 100 mg/mL	25 mg/mL	25, 100	100-1.600 via oral	50-400 via oral
Proclorperazina*	5, 10, 25	10, 15, 30	5 mg/5 mL	5 mg/mL	2,5, 5, 25	15-200 via oral, 40-80 IM	15-60 via oral
Perfenazina*	2, 4, 8, 16	–	16 mg/5 mL	5 mg/mL	–	12-64 via oral, 15-30 IM	8-24 via oral
Trifluoperazina	1, 2, 5, 10	–	10 mg/mL	2 mg/mL	–	4-40 via oral, 4-10 IM	5-20 via oral
Flufenazina	1, 2,5, 5, 10	–	2,5 mg/5 mL, 5 mg/mL	2,5 mg/mL (apenas IM)	–	2,5-40 via oral, 5-20 IM	1-15 via oral; 12,5-50 IM (decanoato ou enantato semanalmente ou a cada duas semanas)
Flufenazina decanoato	–	–	–	2,5 mg/mL	–	–	–
Flufenazina enantato	–	–	2,5 mg/mL	–	–	–	–
Tioridazina	10, 15, 25, 50, 100, 150, 200	–	25 mg/5 mL, 100 mg/5 mL, 30 mg/mL, 100 mg/mL	–	–	200-800 via oral	100-300 via oral
Mesoridazina*	10, 25, 50, 100	–	25 mg/mL	25 mg/mL	–	100-400 via oral, 25-200 IM oral	30-150 via oral
Haloperidol	0,5, 1, 2, 5, 10, 20	–	2 mg/5 mL	5 mg/mL (apenas IM)	–	5-20 via oral	1-10 via oral
Haloperidol decanato	–	–	–	50 mg/mL, 100 mg/mL (apenas IM)	–	12,5-25 IM	25-200 IM (decanoato uma vez ao mês)
Clorprotixeno*	10, 25, 50, 100	–	100 mg/5 mL (suspensão)	12,5 mg/mL	–	75-600 via oral, 75-200 IM	50-400
Tiotixeno*	–	1, 2, 5, 10, 20	5 mg/mL	5 mg/mL (apenas IM), 20 mg/mL (apenas IM)	–	6-100 via oral, 8-30 IM	6-30
Loxapina*	–	5, 10, 25, 50	25 mg/5 mL	50 mg/mL	–	20-250 via oral, 20-75 IM	20-100
Molindona*	5, 10, 25, 50, 100	–	20 mg/mL	–	–	50-225	5-150
Pimozida	2	–	–	–	–	0,5-20	0,5-5

IM: intramuscular.
* N. de R.T.: Não comercializados no Brasil.

haloperidol. A administração de mais de 25 mg de clorpromazina em uma única injeção pode desenvolver hipotensão grave. A administração de antipsicóticos via IM promove o alcance do pico dos níveis plasmáticos em cerca de 30 minutos, *versus* os 90 minutos pela via oral. As doses dos medicamentos para administração por via IM são aproximadamente a metade das utilizadas por via oral. Em uma situação de tratamento a curto prazo, o paciente deve ser observado por 1 hora após a primeira dose do medicamento. Depois desse período, a maioria dos clínicos administra uma segunda dose ou um agente sedativo (p. ex., um benzodiazepínico) para obter um controle comportamental efetivo. Possíveis sedativos incluem o lorazepam (2 mg IM) e o amobarbital (50 a 250 mg IM).

Neuroleptização rápida

A neuroleptização rápida (também denominada psicotólise) é a prática de administrar doses IM de antipsicóticos de hora em hora até que seja conseguida uma sedação substancial do paciente. Contudo, vários estudos investigativos demonstraram que a simples espera de algumas horas a mais após uma dose leva à mesma melhora clínica observada com doses repetidas. Apesar disso, os clínicos precisam ser cuidadosos para evitar que os pacientes fiquem violentos enquanto estão psicóticos. Eles podem auxiliar a prevenir episódios violentos por meio da coadministração de sedativos ou de contenção física temporária até que os indivíduos possam controlar o próprio comportamento.

Tratamento inicial

Cerca de seis semanas podem ser necessárias para a avaliação do grau de melhora dos sintomas psicóticos. Entretanto, a agitação e a excitação costumam melhorar rapidamente com o uso de antipsicóticos. Em torno de 75% dos pacientes com história breve de doença apresentam melhora significativa de sua psicose. Os sintomas psicóticos, tanto positivos quanto negativos, continuam a melhorar 3 a 12 meses após o início do tratamento.

Em torno de 5 mg de haloperidol ou 300 mg de clorpromazina são a dose diária eficaz habitual. Antigamente, foram utilizadas doses muito mais altas, mas as evidências sugerem que elas ocasionavam mais efeitos colaterais, sem benefícios adicionais. Uma dose única diária é, em geral, administrada ao deitar para auxiliar a induzir o sono e reduzir a incidência de efeitos adversos. No entanto, a dose ao deitar pode aumentar o risco de quedas em pessoas idosas, se elas levantarem da cama durante a noite. Os efeitos sedativos dos antipsicóticos típicos duram apenas poucas horas, em contraste com as ações antipsicóticas, que permanecem por um a três dias.

Medicamentos intermitentes

É uma prática clínica comum prescrever medicamentos para serem administrados de forma intermitente, se necessário (SN). Embora essa prática possa ser aceitável

durante os primeiros dias de hospitalização, o período pelo qual o paciente usa os medicamentos antipsicóticos, não o aumento na dosagem, é que produz a melhora terapêutica. Os clínicos, nos hospitais, podem sentir-se pressionados pelos membros de sua equipe a prescrever antipsicóticos SN; essas prescrições devem incluir sintomas específicos, a frequência com que os medicamentos devem ser utilizados e quantas doses podem ser administradas a cada dia. Eles podem preferir pequenas doses para os medicamentos SN (p. ex., 2 mg de haloperidol) ou, ao contrário, utilizar um benzodiazepínico (p. ex., 2 mg de lorazepam IM). Se doses SN de um dos antipsicóticos mostrarem-se imprescindíveis após a primeira semana de tratamento, convém considerar um aumento da dose diária em curso do medicamento.

Tratamento de manutenção

Os primeiros três a seis meses após um episódio psicótico costumam ser considerados um período de estabilização. Depois disso, a dose dos antipsicóticos pode ser diminuída em cerca de 20% a cada seis meses, até que a dosagem mínima eficaz seja encontrada. Um paciente costuma ser mantido com agentes antipsicóticos por um a dois anos após o primeiro episódio psicótico; com frequência, o tratamento continua por cinco anos depois do segundo episódio; e a manutenção por toda a vida é considerada após o terceiro episódio psicótico, embora tentativas para reduzir a dose diária possam ser feitas a cada 6 a 12 meses.

Os antipsicóticos são eficazes para controlar os sintomas psicóticos, mas os pacientes podem declarar que preferem estar sem os medicamentos, porque se sentem melhor assim. O clínico precisa discutir o medicamento de manutenção com os pacientes e levar em consideração seus desejos, a gravidade de sua doença e a qualidade de seus sistemas de apoio. É essencial saber o suficiente sobre a vida do paciente para tentar prever futuros estressores que possam requerer aumento da dose ou monitoramento cuidadoso de adesão à farmacoterapia.

Medicamentos de depósito de longa duração

Preparações de depósito (*depot*) de longa duração podem ser necessárias para superar problemas com a adesão. As preparações IM são geralmente administradas uma vez a cada uma a quatro semanas.

Duas preparações *depot* (um decanoato e um enantato) de flufenazina e a formulação de decanoato de haloperidol estão disponíveis nos Estados Unidos. As preparações são injetadas via IM em uma área de tecido de um músculo volumoso, do qual são absorvidas lentamente pelo sangue. As formulações de decanoato podem ser administradas com menos frequência do que as de enantato, porque são absorvidas de modo mais lento. Embora não seja necessário estabilizar um paciente com preparações orais de medicamentos específicos antes de iniciar a forma *depot*, é boa prática administrar pelo menos uma dose oral do fármaco para avaliar a possibilidade de efeitos adversos, como EEPs graves ou reações alérgicas.

É razoável iniciar tanto com 12,5 mg (0,5 mL) da preparação de flufenazina quanto com 25 mg (0,5 mL) do decanoato de haloperidol. Se surgirem sintomas

nas duas a quatro semanas seguintes, o paciente pode ser tratado temporariamente com o acréscimo de medicamentos orais ou pequenas injeções da preparação de *depot*. Após três a quatro semanas, a injeção *depot* pode ser aumentada para uma dose única igual ao total das quantidades administradas durante o período inicial.

Uma boa razão para iniciar o tratamento com doses baixas de uma preparação *depot* é que a absorção pode ser mais rápida do que a habitual no início da farmacoterapia, resultando em episódios graves de distonia que, por fim, desencorajam a adesão ao medicamento. Alguns clínicos mantêm os pacientes livres de medicamentos por três a sete dias antes de iniciar o tratamento com formulações *depot* e, a seguir, administram pequenas doses de tais preparações (3,125 mg de flufenazina ou 6,25 mg de haloperidol) durante alguns dias para evitar os eventos adversos iniciais.

Concentrações plasmáticas

As diferenças genéticas entre os indivíduos e as interações farmacocinéticas influenciam o metabolismo dos antipsicóticos. Se o paciente não melhorou após quatro a seis semanas de tratamento, as concentrações plasmáticas do medicamento devem ser determinadas, se possível. A verificação dos níveis sanguíneos desse medicamento pode ser útil depois de o paciente ter usado determinada dose por, pelo menos, cinco vezes a meia-vida do fármaco. A prática-padrão é obter amostras de plasma momentos antes da administração da dose diária. Em geral, isso é feito pelo menos 12 horas após a dose anterior ou, com mais frequência, 20 a 24 horas após a dose anterior. De fato, a maioria dos antipsicóticos não tem uma curva dose-resposta bem definida. O medicamento mais bem estudado é o haloperidol, que apresenta uma janela terapêutica de 2 a 15 ng/mL. Outras variações terapêuticas que foram razoavelmente bem documentadas são de 30 a 100 ng/mL para a clorpromazina e 0,8 a 2,4 ng/mL para a perfenazina.

Pessoas resistentes ao tratamento

Infelizmente, 10 a 35% dos pacientes com esquizofrenia não obtêm benefício significativo com os antipsicóticos, ou seja, são resistentes ao tratamento. Resistência ao tratamento significa deixar de responder em pelo menos duas tentativas adequadas com antipsicóticos de duas classes farmacológicas. É útil determinar as concentrações plasmáticas dessas pessoas, uma vez que é possível que estas sejam metabolizadoras rápidas ou lentas, ou não estejam tomando seus medicamentos. Foi conclusivamente demonstrado que a clozapina é eficaz quando administrada em pacientes cujas várias tentativas com ARDs falharam.

Tratamentos coadjuvantes

É prática comum utilizar ARDs com outros agentes psicotrópicos, tanto para tratar dos efeitos colaterais quanto para melhorar os sintomas. Com mais frequência, isso envolve o uso de lítio ou ourros estabilizadores do humor, ISRSs ou benzodiazepínicos. Já foi sustentado que os medicamentos antidepressivos exacerbavam

a psicose em pacientes com esquizofrenia. Provavelmente, essa observação envolvia pacientes com transtorno bipolar, diagnosticados erroneamente como tendo esquizofrenia. Evidências abundantes sugerem que os antidepressivos, na verdade, melhoram os sintomas de depressão em pacientes com esquizofrenia. Em alguns casos, as anfetaminas podem ser acrescidas aos ARDs, se os pacientes continuarem reclusos e apáticos.

ESCOLHA DO MEDICAMENTO

Devido a sua eficácia comprovada no manejo dos sintomas psicóticos agudos e ao fato de a administração profilática de medicamentos antiparkinsonianos prevenir ou minimizar as anormalidades motoras agudas, os ARDs ainda são valiosos, especialmente para o tratamento a curto prazo. Há considerável vantagem quanto ao custo de um regime de ARDs com antiparkinsonianos comparado à monoterapia com um agente antipsicótico mais novo.

A preocupação relacionada ao desenvolvimento de discinesia tardia induzida pelos ARDs é o principal fator desencorajador da utilização a longo prazo desses agentes, embora não esteja claro se os ASDs são completamente livres de risco para essa complicação. Efeitos colaterais, como aumento de peso substancial e diabetes melito, que são mais comuns com os ASDs, podem representar um risco maior para a saúde de muitos pacientes do que a discinesia tardia. Dessa forma, os ARDs ainda desempenham um papel importante no tratamento psiquiátrico. A intercambialidade entre eles não é previsível. Por razões inexplicáveis, alguns pacientes se dão melhor com um medicamento do que com outro. A escolha de um ARD em particular deve ter por base o perfil de efeitos adversos desses medicamentos. Exceto pela vantagem significativa em termos de custo do medicamento, a escolha, atualmente, seria de um ASD. Se a preferência for por um ARD, a opção seria um antipsicótico de alta potência, ainda que tal medicamento possa ser associado a mais efeitos colaterais neurológicos, principalmente porque há maior incidência de outros eventos adversos (p. ex., cardíacos, hipotensores, epileptogênicos, sexuais e alérgicos) com os agentes de baixa potência. Se a sedação for o objetivo desejado, um antipsicótico de baixa potência pode ser administrado em doses divididas, ou um benzodiazepínico pode ser coadministrado.

Uma reação não agradável ou disfórica (sensação subjetiva de inquietação, sedação excessiva e distonia aguda) à primeira dose de um antipsicótico antecipa má resposta futura e não adesão. A utilização profilática de medicamentos antiparkinsonianos pode evitar essa reação. Em geral, os clínicos devem ser vigilantes quanto aos graves eventos adversos (já descritos), independentemente do medicamento utilizado.

17 Lamotrigina

A lamotrigina surgiu como resultado da triagem de antagonistas de folato como medicamenros anticonvulsivantes. Mosrrou-se eficaz em vários modelos animais de epilepsia e foi desenvolvida como um medicamento antiepilético, comercializado nos Estados Unidos, em 1995, para o tratamento coadjuvante de crises epiléticas parciais. Após sua comercialização, as primeiras experiências clínicas não controladas sugeriram sua eficácia em diversas condições neurológicas e psiquiátricas, com boa tolerabilidade (com exceção do risco de exantema). Posteriormente, estudos duplos-cegos controlados por placebo revelaram que a lamotrigina era útil para algumas condições neurológicas e psiquiátricas relatadas nos estudos não controlados. Desse modo, aparentemente, era eficaz no tratamento de manutenção da doença bipolar, sendo aprovada, em 2003, para a terapia de manutenção do transtorno bipolar I. Também parecia ter potencial utilidade na depressão bipolar aguda, mas a magnitude desse efeito era modesta demais para produzir um desempenho consistentemente superior em comparação ao do placebo; por isso, a lamotrigina não recebeu aprovação para o rratamento de tal transtorno psiquiátrico. De maneira similar, alguns dados sugeriam que esse medicamento tinha possível utilidade no tratamento do transtorno bipolar com ciclagem rápida, mas aparentemente não era eficaz como a principal intervenção na mania aguda. Assim, a lamotrigina surgiu como um agenre que parece "estabilizar o humor por baixo", uma vez que pode causar maior impacto no componente depressivo dos transtornos bipolares.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A lamotrigina é completamente absorvida, com biodisponibilidade de 98% e meia-vida plasmática no estado de equilíbrio de 25 horas. Contudo, sua taxa de metabolismo varia em uma faixa de seis vezes, dependendo dos outros medicamentos que estejam sendo administrados concomitantemente. A dosagem é aumentada lentamente para uma dose de manutenção administrada duas vezes ao dia. Os alimentos não afetam a absorção desse medicamento, que circula 55% ligado às proteínas no plasma; 94% da lamotrigina e seus metabólitos inativos são excretados pela urina. Entre suas ações bioquímicas mais bem estudadas está o bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes, que, por sua vez, modulam a liberação de glutamato e aspartato e exercem um leve efeito sobre os canais de cálcio. Ela aumenta as concentrações plasmáticas da serotonina de forma discreta, possivelmente pela inibição da recaptação de serotonina, mas é um fraco inibidor dos receptores 5-HT_3.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Transtorno bipolar

A lamotrigina está indicada para o tratamento de transtorno bipolar e pode prolongar o tempo entre os episódios de depressão e mania. É mais eficiente em alongar o intervalo entre os episódios depressivos do que entre os maníacos. Também é eficaz para o manejo de transtorno bipolar com ciclagem rápida.

Outras indicações

Há relatos de benefício terapêutico no tratamento do transtorno da personalidade *borderline* e de várias síndromes dolorosas.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

A lamotrigina é notavelmente bem tolerada. A ausência de sedação, de aumento de peso ou de outros efeitos metabólicos é significativa. Os efeitos adversos mais comuns – tonturas, ataxia, sonolência, cefaleia, diplopia, visão turva e náuseas – são geralmente leves. Relatos empíricos de comprometimento cognitivo e dores articulares ou nas costas são comuns.

O aparecimento de exantema, que é comum e, às vezes, muito grave, é uma fonte de preocupação. Cerca de 8% dos pacientes que iniciam o uso de lamotrigina desenvolvem exantema maculopapular durante os primeiros quatro meses de tratamento; se isso acontecer, o medicamento deve ser suspenso. Ainda que esses exantemas sejam benignos, há a preocupação de que, em alguns casos, possam representar as manifestações iniciais da síndrome de Stevens-Johnson ou de necrólise epidérmica tóxica. Apesar disso, mesmo quando a lamotrigina é interrompida imediatamente após a ocorrência de um exantema ou de outros sinais de reação de hipersensibilidade, como febre e linfadenopatia, é possível que essa medida não evite o desenvolvimento subsequente de um exantema que ameace a vida ou gere desfiguração permanente.

As estimativas da taxa de exantemas graves variam, dependendo da fonte de dados. Em alguns estudos, a incidência foi de 0,08% em adultos que receberam a lamotrigina como monoterapia inicial e de 0,13% em adultos que receberam o agente como tratamento auxiliar. Dados alemães de registro, com base na prática clínica, sugerem que o risco de exantema pode ser tão baixo como 1 em 5 mil pacientes. O aparecimento de qualquer tipo de exantema exige a interrupção imediata da administração do medicamento.

Sabe-se que a probabilidade de exantema é maior se a dose inicial e a frequência de aumento de dosagem excederem ao que é recomendado. A administração concomitante de ácido valproico também aumenta o risco e, se possível, deve ser evitada. Se for utilizado valproato, será necessário seguir um regime de dosagens mais conservador. Crianças e adolescentes abaixo de 16 anos parecem ser mais suscetíveis ao exantema com a lamotrigina. Se o paciente omitir mais de quatro dias consecutivos do tratamento, deve recomeçá-lo da dose inicial e aumentá-la gradativamente como se nunca tivesse usado o medicamento.

A lamotrigina tem um amplo registro na gestação, o que apoia os dados de pesquisa que indicam que ela não é associada a malformações congênitas em humanos.

TESTES DE LABORATÓRIO

Não há correlação comprovada entre as concentrações de lamotrigina no sangue e os efeitos anticonvulsivantes ou a eficácia nos transtornos bipolares. Suas dosagens de laboratório não são úteis na previsão de eventos adversos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A lamotrigina tem interações medicamentosas significativas, bem caracterizadas, com outros anticonvulsivantes. A interação potencialmente mais grave envolve a utilização concomitante do ácido valproico, que duplica a concentração sérica da lamotrigina. Inversamente, esta última reduz a concentração plasmática do ácido valproico em 25%. A sertralina também aumenta as concentrações plasmáticas da lamotrigina, mas em menos extensão do que o ácido valproico. As concentrações da lamotrigina são reduzidas em 40 a 50% com a administração concomitante de carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital. As combinações com outros anticonvulsivantes têm efeitos complexos sobre o tempo do pico de concentrações e da meia-vida plasmáticas da lamotrigina.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

A lamotrigina, assim como o topiramato, não interfere em qualquer teste de laboratório.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

Nos ensaios clínicos que levaram à aprovação da lamotrigina como tratamento do transtorno bipolar, nenhum aumento consistente da eficácia foi associado a doses acima de 200 mg diários. A maioria dos pacientes deveria usar entre 100 e 200 mg por dia. Na epilepsia, o medicamento é administrado duas vezes ao dia, mas, no transtorno bipolar, a dose total pode ser ingerida uma vez por dia, de manhã ou à noite, dependendo de como age sobre o paciente: ativando ou sedando.

A lamotrigina está disponível em comprimidos não sulcados de 25, 100, 150 e 200 mg. O principal determinante da dose a ser utilizada é a minimização do risco de exantema. Ela não deve ser administrada em alguém com menos de 16 anos. Visto que o ácido valproico torna a eliminação da lamotrigina consideravelmente mais lenta, a administração concomitante desses medicamentos necessita de aumentos gradativos muito mais lentos (Tab. 17.1). As pessoas com insuficiência renal devem ter por objetivo uma dose menor de manutenção. A ocorrência de

TABELA 17.1
Dosagem da lamotrigina (mg/dia)

Tratamento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semanas 4-5
Monoterapia com lamotrigina	25	50	100-200 (máximo 500)
Lamotrigina com carbamazepina	50	100	200-500 (máximo 700)
Lamotrigina com valproato	25 (2 em 2 dias)	25	50-200 (máximo 200)

qualquer tipo de exantema requer interrupção imediata da lamotrigina. Em geral, seu uso deve ser interrompido de forma gradativa em duas semanas, a menos que ocorra um exantema, situação na qual o fármaco deve ser suspenso em um a dois dias.

A lamotrigina encontra-se disponível em comprimidos orodispersíveis, para pacientes com dificuldades de deglutição. É o único medicamento para tratamento antiepilético disponível nessa formulação. Encontra-se em preparações de 25, 50, 100 e 200 mg que equivalem às doses dos comprimidos de lamotrigina. Comprimidos mastigáveis dispersíveis de 2, 5 e 25 mg também estão disponíveis.

18 Lítio

A eficácia do lítio para o tratamento da mania e para a profilaxia da doença maníaco-depressiva foi estabelecida no início da década de 1950, em grande parte devido às pesquisas realizadas pelo psiquiatra australiano John F.J. Cade. A preocupação quanto à toxicidade limitou a aceitação inicial do lítio nos Estados Unidos, mas seu emprego foi crescendo gradativamente até fins da década de 1960. Em 1970, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou o lítio para o tratamento da mania; sua única indicação posterior foi liberada pela FDA em 1974, quando o medicamento foi aceito para o tratamento de manutenção em pacientes com história de mania. Até recentemente, o lítio era o único medicamento aprovado tanto para o tratamento agudo da mania quanto para o de manutenção. Também é usado como agente adjuvante no tratamento do transtorno depressivo maior.

O lítio (Li) é um íon monovalente, membro do grupo IA de metais alcalinos na tabela periódica, o qual também inclui os elementos químicos sódio, potássio, rubídio, césio e frâncio. Na natureza, o lítio existe como ^{6}Li (7,42%) e ^{7}Li (92,58%). Este último isótopo permite o imageamento do lítio por ressonância magnética espectroscópica.

Cerca de 300 mg de lítio estão contidos em 1.597 mg de carbonato de lítio (Li_2CO_3). A maior parte do lítio utilizado nos Estados Unidos é obtida por meio de mineração de lagos secos do Chile e da Argentina.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

O lítio é rápida e completamente absorvido após a administração oral, e o pico de concentrações plasmáticas ocorre em 1 a 1 hora e meia nas preparações-padrão, e em 4 a 4 horas e meia nas preparações de liberação lenta e controlada. O lítio não se liga às proteínas plasmáticas e não é metabolizado, sendo excretado pelos rins. Sua meia-vida plasmática é inicialmente de 1,3 dias e, após sua administração por mais de um ano, de 2,4 dias. A barreira hematencefálica permite somente uma passagem lenta do lítio, razão pela qual uma única dose excessiva não causa necessariamente toxicidade, assim como a intoxicação pelo lítio a longo prazo é de lenta resolução. Sua meia-vida de eliminação é de 18 a 24 horas em adultos jovens, sendo mais curta em crianças e mais longa em idosos. A depuração do lítio pelos rins é reduzida pela insuficiência renal, e o equilíbrio é atingido após cinco a sete dias de ingestão regular. A obesidade é associada a taxas mais altas de depuração do lítio. Sua excreção é complexa durante a gestação, ou seja, ela aumenta durante esse período, mas diminui após o parto. O lítio é excretado no leite materno e, em quantidades insignificantes, nas fezes e no suor. Sua concentração na tireoide e nos rins é mais alta do que no soro.

Ainda não há uma explicação para os efeitos estabilizadores que o lítio exerce sobre o humor. As teorias incluem modificações do transporte de íons e efeitos sobre os neurotransmissores e neuropeptídeos, sobre as vias de transdução de sinais e sobre sistemas de segundos-mensageiros.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Transtorno bipolar I

Episódios maníacos. O lítio controla a mania aguda e previne sua recidiva em cerca de 80% dos pacientes com transtorno bipolar I e em uma porcentagem menor de indivíduos com episódios mistos (mania e depressão), com transtorno bipolar com ciclagem rápida ou com mudanças de humor por encefalopatia. Esse medicamento tem um início de ação relativamente lento e exerce seus efeitos antimaníacos em uma a três semanas. Em vista disso, um benzodiazepínico, um antagonista dos receptores de dopamina (ARDs), um antagonista de serotonina e dopamina (ASDs) ou o ácido valproico é, em geral, administrado nas primeiras semanas. Os pacientes com mania mista ou disfórica com ciclagem rápida, com abuso comórbido de substâncias ou patologia orgânica respondem menos ao lítio do que os com mania clássica.

Depressão bipolar. O lítio é eficiente no tratamento da depressão associada ao transtorno bipolar I, bem como no papel de coadjuvante para pacientes com transtorno depressivo maior grave. A potencialização da terapia do lítio com valproato ou carbamazepina, em geral, é bem tolerada, havendo pequeno risco de precipitação da mania.

Quando ocorre um episódio depressivo em um indivíduo sob manutenção com lítio, o diagnóstico diferencial deve incluir hipotireoidismo induzido pelo lítio, abuso de substâncias e falta de adesão ao tratamento. As possíveis abordagens terapêuticas incluem o aumento da concentração do lítio (até 1 a 1,2 mEq/L), o acréscimo de hormônio da tireoide suplementar (p. ex., 25 μg por dia de liotironina), mesmo com a presença de resultados normais nos testes de função tireoidiana, a potencialização com valproato ou carbamazepina e o uso sensato de antidepressivos ou eletroconvulsoterapia (ECT). Quando o episódio depressivo agudo é resolvido, os outros medicamentos podem ser retirados de modo gradativo, em favor da monoterapia com lítio, se clinicamente tolerado.

Manutenção. O tratamento de manutenção com lítio reduz de forma substancial a frequência, a gravidade e a duração dos episódios maníacos e depressivos em pessoas com transtorno bipolar I. Esse medicamento fornece uma profilaxia relativamente mais eficaz para a mania do que para a depressão, e podem ser necessárias estratégias de suplementação com antidepressivos de forma intermitente ou contínua. A manutenção com lítio está quase sempre indicada após o primeiro episódio de depressão ou mania do transtorno bipolar I e deve ser considerada após a ocorrência do primeiro episódio em adolescentes ou em pessoas com história familiar de transtorno bipolar I. Outros indivíduos que se beneficiam com a manutenção com lítio são os que têm sistemas de apoio frágeis, não apresentam fatores precipitantes para o primeiro episódio, demonstram alto risco de suicídio, tiveram

um início súbito do primeiro episódio ou experienciaram o primeiro episódio de mania. Estudos clínicos demonstram que o lítio reduz a incidência de suicídio em pacientes com transtorno bipolar I em seis ou sete vezes, sendo rambém um tratamento eficaz para pessoas com transtorno ciclotímico grave.

Uma abordagem satisfatória é começar o tratamento de manutenção após o primeiro episódio maníaco, de acordo com as seguintes observações. Primeira, cada episódio de mania aumenta o risco de episódios futuros. Segunda, entre as pessoas responsivas ao lítio, as recidivas são 28 vezes mais prováveis após a interrupção do medicamento. Terceira, relatos de casos descrevem pessoas que inicialmente responderam ao lítio, pararam de usá-lo e, a seguir, tiveram uma recidiva, mas não responderam mais ao lítio em episódios subsequentes. O tratamento continuado de manutenção com lítio está frequentemente associado ao aumento da eficácia e à redução da mortalidade. Portanto, um episódio de depressão ou mania que ocorre após um período relativamente curto de manutenção com lítio não representa fracasso do tratamento. Contudo, o tratamento com lítio isoladamente pode começar a perder sua eficácia após vários anos de utilização bem-sucedida. Se isso ocorrer, a terapia complementar com carbamazepina ou valproato pode ser útil.

As doses de manutenção do lítio podem ser ajustadas com frequência para atingir concentrações plasmáticas um pouco mais baixas do que as necessárias para o tratamento da mania aguda. Se a utilização do lítio tiver de ser interrompida, então a dose deve ser gradativamente reduzida. A interrupção abrupta do tratamento com lítio está associada a aumento do risco de recorrência de episódios maníacos e depressivos.

Transtorno depressivo maior

O lítio é eficaz no tratamento a longo prazo da depressão maior, mas não é mais efetivo do que os medicamentos antidepressivos. O papel mais comum para o lítio no transtorno depressivo maior é como coadjuvante em indivíduos que não responderam ao antidepressivo isolado. Cerca de 50 a 60% dos indivíduos que não respondem aos antidepressivos passam a responder com o acréscimo de 300 mg de lítio três vezes ao dia. Em alguns casos, a resposta pode ser observada em dias, mas com mais frequência são necessárias várias semanas para se avaliar a eficácia do tratamento. O lítio isoladamente pode ser eficaz para tratar pessoas depressivas que têm transtorno bipolar I, mas que ainda não apresentaram seu primeiro episódio de mania. Há relatos de que o lítio é também efetivo em indivíduos com transtorno depressivo maior cujo transtorno tem uma ciclagem significativa.

Transtorno esquizoafetivo e esquizofrenia

As pessoas com transtorno esquizoafetivo com sintomas proeminentes de humor – tanto do tipo bipolar como do depressivo – têm mais probabilidade de responder ao lítio do que as que apresentam predominância de sintomas psicóticos. Embora

os ASDs e os ARDs sejam os tratamentos de escolha para indivíduos com esse transtorno, o lítio é um agente de acréscimo útil. Isso é particularmente verdadeiro para pessoas cujos sintomas são resistentes ao tratamento com os ASDs e os ARDs. A potencialização de uma farmacoterapia com um ASD ou um ARD pelo lítio pode ser uma estratégia eficaz para indivíduos com transtorno esquizoafetivo, mesmo na ausência de um componente proeminente de transtorno do humor. Alguns pacientes com esquizofrenia que não podem usar medicamentos antipsicóticos podem beneficiar-se do tratamento exclusivo com lítio.

Outras indicações

Ao longo dos anos, surgiram relatos sobre a utilização do lítio para tratar várias condições, inclusive não psiquiátricas (Tabs. 18.1 e 18.2). Contudo, a eficácia e a segurança do lítio para a maioria dessas patologias não foram confirmadas. Esse medicamento tem uma atividade antiagressiva que é separada de seu efeito sobre o humor. Às vezes, os acessos de agressividade de indivíduos com esquizofrenia, de prisioneiros encarcerados violentos e de crianças com transtorno da conduta, bem como a agressão e a automutilação de indivíduos com deficiência mental, podem ser controlados com lítio.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Mais de 80% dos pacientes que usam lítio experimentam efeitos adversos. É importante levar ao mínimo o risco desses eventos pelo monitoramento dos níveis sanguíneos de lítio e pela utilização de intervenções farmacológicas apropriadas que se contraponham aos efeitos indesejáveis, quando ocorrerem. Os efeitos adversos mais comuns estão resumidos na Tabela 18.3. A instrução fornecida ao paciente é importante para reduzir a incidência e a gravidade dos efeitos colaterais. Os pacientes que usam lítio devem ser advertidos de que mudanças na concentração e no conteúdo de água e sais corporais podem afetar a quantidade de lítio excretada, resultando tanto em aumento quanto em redução de suas concentrações.

A ingestão excessiva de sódio (p. ex., uma mudança radical na dieta) baixa as concentrações de lítio. De forma inversa, a carência de sódio no organismo (p. ex., dietas da moda) pode ocasionar concentrações potencialmente tóxicas de lítio. Reduções nos líquidos corporais (p. ex., sudorese excessiva) podem levar à desidratação e à intoxicação por lítio. Os pacientes sempre devem relatar quais os medicamentos prescritos por outro clínico, uma vez que muitos agentes de uso frequente podem afetar as concentrações de lítio.

Efeitos gastrintestinais

Os sintomas gastrintestinais (GI) – que incluem náuseas, redução do apetite, vômitos e diarreia – podem ser reduzidos com a divisão das doses, a administração do lítio com alimentos ou a mudança para outra preparação. A preparação dessa

TABELA 18.1
Usos psiquiátricos do lítio

Históricos
Mania gotosa (na gota)
Bem estabelecidos (aprovados pela FDA)
Episódio maníaco
Tratamento de manutenção
Razoavelmente bem estabelecidos
Transtorno bipolar I
Episódio depressivo
Transtorno bipolar II
Transtorno bipolar I com ciclagem rápida
Transtorno ciclotímico
Transtorno depressivo maior
Depressão aguda (como agente potencializador)
Tratamento de manutenção
Transtorno esquizoafetivo
Evidência de benefício em grupos particulares
Esquizofrenia
Agressão (episódica), comportamento explosivo e automutilação
Transtorno da conduta em crianças e adolescentes
Retardo mental
Transtornos cognitivos
Prisioneiros
Empíricos, controversos, não resolvidos ou duvidosos
Transtornos relacionados ao uso de álcool e outras substâncias
Abuso de cocaína
Transtorno do humor induzido por substâncias, com manifestações maníacas
Transtornos de ansiedade
Transtorno obsessivo-compulsivo
Fobias
Transtorno de estresse pós-traumático
Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade
Transtornos da alimentação
Anorexia nervosa
Bulimia nervosa
Transtornos do controle dos impulsos
Síndrome de Kleine-Levin
Transtornos mentais causados por condições médicas gerais (p. ex., transtorno do humor devido a uma condição médica geral com manifestações maníacas)
Catatonia periódica
Hipersonia periódica
Transtornos da personalidade (p. ex., antissocial, *borderline*, emocionalmente instável, esquizotípica)
Transtorno disfórico pré-menstrual
Transtornos sexuais
Travestismo fetichista
Exibicionismo
Hipersexualidade patológica

FDA: U.S. Food and Drug Administration.

substância com menos probabilidade de causar diarreia é o citrato de lítio. Algumas preparações contêm lactose, que pode causar diarreia em pessoas que sejam intolerantes a essa substância. Os indivíduos que usam formulações de liberação lenta de lítio e que experimentam diarreia devido ao medicamento não absorvido na parte inferior do trato GI podem ter esse efeito adverso em menor intensidade do que com as preparações de liberação-padrão. A diarreia também pode responder a preparações antidiarreicas, como loperamida, subsalicilato de bismuto ou difenoxilato com atropina.

TABELA 18.2
Usos não psiquiátricos do lítio[a]

Históricos
- Gota e outras diáteses do ácido úrico
- Brometo de lítio como anticonvulsivante

Neurológicos
- Epilepsia
- Cefaleia (crônica em salvas; hípnica; enxaquecas, particularmente as cíclicas)
- Doença de Ménière (não comprovado por estudos controlados)
- Transtornos do movimento
- Coreia de Huntington
- Hipercinesias induzidas por L-Dopa
- Fenômeno liga-desliga (*on-off*) na doença de Parkinson (um estudo controlado verificou redução da acinesia, mas com desenvolvimento de discinesias em alguns casos)
- Torcicolo espasmódico
- Discinesia tardia (não comprovado por estudos controlados; foi relatado pseudoparkinsonismo)
- Transtorno de Tourette
- Dor (síndrome de dor facial, síndrome do ombro doloroso, fibromialgia)
- Paralisia periódica (hipocalêmica e hipermagnésica, mas não hipercalêmica)

Hematológicos
- Anemia aplástica
- Câncer – induzido por quimioterapia ou radioterapia
- Neutropenia (um estudo verificou aumento de risco de morte súbita em pacientes com doença cardiovascular preexistente)
- Neutropenia induzida por medicamentos (p. ex., carbamazepina, antipsicóticos, imunossupressores e zidovudina)
- Síndrome de Felty
- Leucemia

Endócrinos
- Câncer da tireoide, como coadjuvante para o iodo radioativo
- Tireotoxicose
- Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético

Cardiovasculares
- Agente antiarrítmico (somente dados de animais)

Dermatológicos
- Herpes genital (estudos controlados sustentam a utilização tópica e oral)
- Dermatite eczematoide
- Dermatite seborreica (apoiado por estudos controlados)

Gastrintestinais
- Vômitos cíclicos
- Úlcera gástrica
- Cólera pancreática
- Colite ulcerativa

Respiratórios
- Asma (não apoiado por estudos controlados)
- Fibrose cística

Outros
- Paresia espástica bovina

[a]Todas as utilizações listadas aqui são experimentais e não têm aprovação da FDA. Há relatos conflitantes sobre muitas dessas utilizações – algumas têm resultados negativos em estudos controlados, e poucas envolvem relatos de possíveis efeitos adversos.
L-Dopa: levodopa; FDA: U.S. Food and Drug Administration.

Aumento de peso

O aumento de peso é causado por um efeito pouco compreendido do lítio sobre o metabolismo dos carboidratos. Também pode ser resultado de hipotireoidismo e edema induzidos por lítio ou de consumo excessivo de refrigerantes ou sucos para aliviar a sede induzida por esse medicamento.

TABELA 18.3
Efeitos adversos do lítio

Neurológicos
- Benignos, não tóxicos: disforia, falta de espontaneidade, tempo de reação diminuído, dificuldades de memória
- Tremor: postural, ocasionalmente extrapiramidal
- Tóxicos: tremor grosseiro, disartria, ataxia, irritabilidade neuromuscular, convulsões, coma, morte
- Diversos: neuropatia periférica, hipertensão intracraniana benigna, síndrome semelhante à miastenia grave, modificação da criatividade, redução do limiar para convulsões

Endócrinos
- Tireoide: bócio, hipotireoidismo, exoftalmia, hipertireoidismo (raro)
- Paratireoide: hiperparatireoidismo, adenoma

Cardiovasculares
- Modificações benignas da onda T, disfunção do nodo sinusal atrial

Renais
- Defeito na concentração, modificações morfológicas, poliúria (diabetes insípido nefrogênico), redução da taxa de filtração glomerular, síndrome nefrótica, acidose tubular renal

Dermatológicos
- Acne, queda de cabelo, psoríase, exantema

Gastrintestinais
- Perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia

Diversos
- Modificação do metabolismo dos carboidratos, aumento de peso, retenção de líquidos

Efeitos neurológicos

Tremor. Pode ocorrer tremor postural induzido por lítio, geralmente de 8 a 12 Hz e mais notável com as mãos estendidas, sobretudo nos dedos, e durante tarefas que envolvem habilidades motoras finas. O tremor pode ser reduzido com a divisão da dose diária, a utilização de formulações de liberação prolongada, a redução da ingestão de cafeína, o reexame da utilização concomitante de outros medicamentos e o tratamento da ansiedade comórbida. Antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, como o propranolol, 30 a 120 mg por dia em doses fracionadas, e primidona, 50 a 250 mg por dia, são, em geral, eficazes na redução do tremor. Em pessoas com hipocalemia, a complementação com potássio pode atenuar o tremor. Quando um indivíduo que usa lítio apresenta tremor grave, a possibilidade de toxicidade por essa substância deve ser suspeitada e avaliada.

Efeitos cognitivos. A utilização de lítio tem sido associada a disforia, falta de espontaneidade, diminuição do tempo de reação e comprometimento da memória. A presença desses sintomas deve ser observada com cuidado, porque eles são uma causa frequente de não adesão ao tratamento. O diagnóstico diferencial deve incluir transtornos depressivos, hipotireoidismo, hipercalcemia, outras doenças e outros medicamentos. Algumas pessoas relataram que a fadiga e o comprometimento cognitivo leve diminuem com o tempo.

Outros efeitos neurológicos. Efeitos neurológicos adversos incomuns incluem sintomas leves de parkinsonismo, ataxia e disartria, embora os dois últimos também possam ser decorrentes de intoxicação com lítio. O lítio raramente é associado a desenvolvimento de neuropatia periférica, hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor do cérebro), achados semelhantes aos da miastenia grave e aumento do risco de convulsões.

Efeitos renais

O efeito renal adverso mais comum do lítio é a poliúria com polidipsia secundária. Esse sintoma é particularmente problemático em 25 a 35% dos indivíduos que usam lítio, os quais podem ter um volume urinário de mais de 3 litros diários (normal: de 1 a 2 L por dia). A poliúria resulta principalmente do antagonismo do lítio aos efeitos do hormônio antidiurético, o que causa diurese. Quando a poliúria é uma complicação significativa, a função renal do indivíduo deve ser avaliada e acompanhada por meio de coletas de urina de 24 horas para a determinação da depuração da creatinina. O tratamento consiste em reposição de líquidos e uso da menor quantidade eficaz de lítio em dose diária única. O tratamento também pode envolver a utilização de uma tiazida ou um diurético poupador de potássio – por exemplo, amilorida, espironolactona, triantereno ou amilorida-hidroclorotiazida. Se o tratamento com um diurético for iniciado, a dose de lítio deve ser reduzida à metade, e o diurético não deve ser iniciado por cinco dias, porque tem a probabilidade de aumentar a retenção de lítio.

Os efeitos renais adversos mais graves, que são raros e associados à administração continuada do lítio por 10 anos ou mais, envolvem a ocorrência de fibrose intersticial inespecífica, associada a redução gradual da taxa de filtração glomerular, aumento da concentração da creatinina sérica e, raramente, insuficiência renal. O lítio ocasionalmente é associado a síndrome nefrótica e manifestações de acidose renal tubular distal. É prudente que os pacientes que usam lítio verifiquem a concentração de creatinina sérica, a química urinária e o volume de urina de 24 horas em intervalos de seis meses.

Efeitos sobre a tireoide

O lítio leva a redução geralmente benigna e por vezes transitória na concentração de hormônios circulantes da tireoide. Relatos atribuíram bócio (5% dos indivíduos), exoftalmia benigna reversível, hipertireoidismo e hipotireoidismo (7 a 10% dos indivíduos) ao tratamento com o lítio.

O hipotireoidismo induzido por lítio é mais comum em mulheres (14%) do que em homens (4,5%). As mulheres têm o risco mais elevado nos primeiros dois anos de tratamento. Pessoas que usam lítio para o tratamento do transtorno bipolar têm duas vezes mais probabilidade de apresentar hipotireoidismo se desenvolverem ciclagem rápida. Cerca de 50% dos indivíduos em tratamento com lítio a longo prazo apresentam alterações laboratoriais, tais como resposta anormal ao hormônio liberador de tireotropina (TRH), e aproximadamente 30% têm concentrações elevadas do hormônio estimulador da tireoide (TSH). Na presença de sintomas de hipotireoidismo, está indicada a reposição com levotiroxina. Mesmo na ausência desses sintomas, alguns clínicos tratam os pacientes que apresentam concentrações significativamente elevadas de TSH com levotiroxina. Em pacientes tratados com lítio, as concentrações de TSH devem ser medidas a cada 6 a 12 meses. O hipotireoidismo induzido por lítio deve ser considerado na avaliação de episódios depressivos que surjam durante a litioterapia.

Efeitos cardíacos

Os efeitos cardíacos do lítio são parecidos com os da hipocalemia no eletrocardiograma (ECG) e são causados pelo deslocamento do potássio intracelular pelos íons de lítio. As modificações mais comuns sobre o ECG são o achatamento ou a inversão da onda T. Contudo, tais alterações são benignas e desaparecem após a substância ser excretada do corpo.

O lítio deprime a atividade de marca-passo do nodo sinusal, às vezes levando a arritmias sinusais, bloqueio cardíaco e episódios de síncope. Portanto, o uso de lítio está contraindicado para pessoas com comprometimento do nodo sinusal. Em casos raros, arritmias ventriculares e insuficiência cardíaca congestiva têm sido associadas à litioterapia. A cardiotoxicidade do lítio é mais prevalente em indivíduos com dietas de restrição de sal, naqueles que usam certos diuréticos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e nos que apresentam desequilíbrios hidreletrolíticos ou insuficiência renal.

Efeitos dermatológicos

Os efeitos dermatológicos podem ser dose-dependentes e incluem erupções acneiformes, foliculares e maculopapulares, ulcerações pré-tibiais e piora da psoríase. Às vezes, o agravamento da psoríase ou das erupções acneiformes pode forçar a interrupção do tratamento com lítio. Também tem sido relatada alopecia. Várias dessas condições respondem favoravelmente à mudança para outra preparação de lítio e às medidas dermatológicas habituais. As concentrações do lítio devem ser monitoradas se forem utilizadas tetraciclinas para o tratamento da acne, porque elas podem aumentar a retenção do lítio.

Toxicidade e *overdose* de lítio

Os sinais e sintomas iniciais da toxicidade do lítio incluem sintomas neurológicos, como tremor grosseiro, disartria e ataxia; sintomas GI; alterações cardiovasculares; e disfunção renal. Os sinais e sintomas tardios envolvem perturbação da consciência, fasciculações musculares, mioclonias, convulsões e coma. Os sinais e sintomas de toxicidade do lítio são apresentados na Tabela 18.4. Os fatores de risco incluem dose superior à recomendada, comprometimento renal, dieta pobre em sódio, interações medicamentosas e desidratação. Pessoas idosas são mais vulneráveis ao aumento das concentrações séricas de lítio. Quanto maiores forem o grau e a duração da elevação da concentração, piores serão os sintomas de toxicidade do lítio.

A intoxicação pelo lítio é uma emergência médica, podendo causar lesão neuronal permanente e morte. Em casos de intoxicação (Tab. 18.5), o lítio deve ser interrompido, e a desidratação, tratada. O lítio não absorvido pode ser removido do trato GI pela ingestão de sulfato de poliestireno ou de solução de polietilenoglicol, mas não por carvão ativado. A ingestão de uma única dose elevada pode criar grumos do medicamento no estômago, que podem ser removidos por lavagem gástrica com um tubo de grosso calibre. O valor da diurese forçada ainda está em

TABELA 18.4
Sinais e sintomas de toxicidade do lítio

Intoxicação leve a moderada (nível do lítio = 1,5 a 2 mEq/L)	
Gastrintestinais	Vômitos
	Dor abdominal
	Boca seca
Neurológicos	Ataxia
	Tontura
	Fala arrastada
	Nistagmo
	Letargia ou excitação
	Fraqueza muscular
Intoxicação moderada a grave (nível do lítio = 2 a 2,5 mEq/L)	
Gastrintestinais	Anorexia
	Náuseas e vômitos persistentes
Neurológicos	Visão turva
	Fasciculações musculares
	Movimentos clônicos dos membros
	Reflexos tendíneos profundos hiperativos
	Movimentos coreoatetoides
	Convulsões
	Delirium
	Síncope
	Alterações eletroencefalográficas
	Estupor
	Coma
	Falência circulatória (baixa de pressão arterial, arritmias cardíacas e anormalidades de condução)
Intoxicação grave (nível do lítio > 2,5 mEq/L)	
Convulsões generalizadas	
Oligúria e insuficiência renal	
Morte	

De Marangell LB, Silver JM, Yudofsky SC. Psychopharmacology and electroconvulsive therapy. In: *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*, 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press 1999, com permissão.

TABELA 18.5
Manejo da toxicidade do lítio

1. O paciente deve entrar em contato imediato com seu médico ou ir a um hospital ou pronto-socorro.
2. O lítio deve ser interrompido, e o paciente deve ingerir líquidos, se possível.
3. Devem ser realizados uma avaliação física, incluindo sinais vitais, e um exame neurológico completo do estado mental.
4. O nível de lítio, os eletrólitos do soro, os exames de função renal e um ECG devem ser obtidos logo que possível.
5. Para uma ingestão aguda significativa, o conteúdo gástrico residual deve ser removido por indução de vômitos, lavagem gástrica e absorção com sulfato de poliestireno ou polietilenoglicol.
6. São essenciais hidratação vigorosa e manutenção do equilíbrio eletrolítico.
7. Para qualquer paciente com nível sérico do lítio acima de 4 mEq/L ou manifestações graves de toxicidade por lítio, deve ser iniciada hemodiálise.
8. Diálises repetidas podem ser necessárias a cada 6 a 10 horas, até que os níveis de lítio fiquem dentro da faixa não tóxica e o paciente não tenha mais sinais ou sintomas de intoxicação por lítio.

ECG: eletrocardiograma.
De Marangell LB, Silver JM, Yudofsky SC. Psychofarmacology and electroconvulsive therapy. In: *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*, 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press 1999, com permissão.

debate. Nos casos graves, a hemodiálise remove rapidamente o excesso de lítio no soro. As concentrações de lítio no soro pós-diálise podem subir à medida que o medicamento é redistribuído dos tecidos para o sangue, de modo que podem ser necessárias diálises repetidas. A melhora neurológica pode vir com defasagem de vários dias da depuração do lítio sérico, visto que ele cruza a barreira hematencefálica de forma lenta.

Adolescentes

As concentrações de lítio no soro dos adolescentes são semelhantes às dos adultos. O aumento de peso e a acne associada à utilização do lítio são particularmente perturbadores para o adolescente.

Idosos

O lítio é um medicamento seguro e eficiente para idosos. Contudo, o tratamento de idosos com lítio pode ser complicado pela presença de outras doenças sistêmicas, redução da função renal, dietas especiais que afetem a depuração do lítio e aumento geral da sensibilidade a esse medicamento. Os idosos devem receber inicialmente doses baixas; suas doses devem ser mudadas com menos frequência do que as de pessoas mais jovens; e deve-se esperar um tempo mais longo para que a excreção renal se equilibre com a absorção, antes que se possa presumir que o lítio tenha atingido os níveis de equilíbrio estáveis.

Gestantes

O lítio não deve ser administrado em mulheres no primeiro trimestre da gestação, devido ao risco de defeitos congênitos. As malformações mais comuns envolvem o sistema circulatório, frequentemente a anomalia de Ebstein da válvula atrioventricular direita (válvula tricúspide). O risco da malformação de Ebstein em fetos expostos ao lítio é de 1 por 1.000, o que é 20 vezes superior ao risco na população em geral. A possibilidade de anomalias cardíacas fetais pode ser avaliada por meio de ecocardiografia fetal. O risco teratogênico do lítio (4 a 12%) é mais alto do que na população em geral (2 a 3%), mas parece ser mais baixo do que aquele associado à utilização de valproato ou carbamazepina. Uma mulher que continue a usar lítio durante a gestação deve receber a dose eficaz mínima. A concentração materna de lítio deve ser monitorada estritamente durante a gestação e sobretudo após o parto, devido à redução significativa da excreção renal de lítio à medida que a função renal retorna ao normal, nos primeiros dias depois do nascimento do bebê. A hidratação adequada pode reduzir o risco de toxicidade pelo lítio durante o trabalho de parto. A profilaxia com lítio é recomendada para todas as mulheres com transtorno bipolar logo que entrem no período pós-parto. Esse medicamento é excretado no leite materno e deve ser ingerido pela lactante somente após uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais. Sinais de toxicidade pelo lítio no bebê incluem letargia, cianose, reflexos anormais e, algumas vezes, hepatomegalia.

Efeitos diversos

O lítio deve ser utilizado com cautela por diabéticos, que devem monitorar as concentrações de glicose no sangue com cuidado para evitar a cetoacidose diabética. Uma leucocitose benigna e reversível está comumente associada à litioterapia. Pessoas desidratadas, debilitadas e com doença sistêmica são as mais suscetíveis aos efeitos adversos e à toxicidade.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas estão resumidas na Tabela 18.6. O lítio é geralmente utilizado com ARDs. Essa combinação costuma ser eficaz e segura. Contudo, a coadministração de doses mais altas de ARD com lítio pode resultar em aumento sinérgico dos sintomas neurológicos adversos induzidos por lítio e sintomas extrapiramidais dos neurolépticos. Em raras oportunidades, foi relatada encefalopatia devida a essa combinação.

A coadministração de lítio com carbamazepina, lamotrigina, valproato e clonazepam pode aumentar as concentrações de lítio e agravar os efeitos neurológicos adversos induzidos por esse fármaco. O tratamento combinado deve ser iniciado com dosagens mais baixas do que as habituais, e as doses devem ser aumentadas gradativamente. A troca de um tratamento da mania por outro deve ser feita com cuidado, com a menor sobreposição temporal possível entre os medicamentos.

A maioria dos diuréticos (p. ex., tiazídicos e poupadores de potássio) pode aumentar as concentrações de lítio; quando o tratamento com esses diuréticos é interrompido, o clínico pode ter de aumentar a dose diária de lítio. Os diuréticos osmóticos e de alça, os inibidores da anidrase carbônica e as xantinas (inclusive a cafeína) podem tornar as concentrações de lítio inferiores às terapêuticas. Os IECAs podem causar aumento das concentrações de lítio, enquanto os inibidores dos receptores de angiotensina II AT_1 losartan e irbesartan não alteram as concentrações desse elemento. Vários anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem reduzir a depuração de lítio, aumentando, dessa forma, sua concentração. Esses medicamentos incluem a indometacina, a fenilbutazona, o diclofenaco, o cetoprofeno, a oxifenbutazona, o ibuprofeno, o piroxicam e o naproxeno. A aspirina e o sulindaco não afetam as concentrações de lítio.

A coadministração de lítio com quetiapina pode causar sonolência, mas é bem tolerada. Sua coadministração com ziprasidona pode aumentar ligeiramente a incidência de tremor. A coadministração com inibidores dos canais de cálcio deve ser evitada devido à neurotoxicidade potencialmente fatal.

Um paciente que usa lítio e vai se submeter a ECT deve interrompê-lo dois dias antes, para reduzir o risco de *delirium*.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

O lítio não interfere em qualquer teste laboratorial, mas induz alterações que incluem aumento da contagem de leucócitos, redução da tiroxina no soro e aumento do cálcio no soro. O sangue coletado em um tubo contendo o anticoagulante heparina produz concentrações falsamente elevadas de lítio.

TABELA 18.6
Interações medicamentosas com lítio

Classe de medicamentos	Reação
Antipsicóticos	Relatos de casos de encefalopatia, agravamento de sintomas extrapiramidais e síndrome neuroléptica maligna; relatos inconsistentes de alterações dos eritrócitos e das concentrações plasmáticas de lítio, de medicamentos antipsicóticos ou de ambos.
Antidepressivos	Relatos ocasionais da síndrome serotonérgica com inibidores potentes da recaptação de serotonina.
Anticonvulsivantes	Sem interações farmacocinéticas significativas com a carbamazepina ou o valproato; relatos de neurotoxicidade com a carbamazepina; as combinações são úteis para resistência ao tratamento.
AINEs	Podem reduzir a depuração renal de lítio e aumentar suas concentrações séricas; relatada toxicidade (a aspirina é exceção).
Diuréticos	
Tiazídicos	Redução bem documentada da depuração renal de lítio e aumento das concentrações séricas; relatada toxicidade.
Poupadores de potássio	Dados limitados; podem aumentar a concentração de lítio.
De alça	Sem modificação da depuração de lítio (alguns relatos de casos de aumento da concentração de lítio).
Osmóticos (manitol, ureia)	Aumento da depuração renal e redução da concentração de lítio.
Xantinas (aminofilina, cafeína, teofilina)	Aumento da depuração renal e redução da concentração de lítio.
Inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida)	Aumento da depuração de lítio.
Inibidores da ECA	Relatos de redução da depuração de lítio, aumento da concentração e da toxicidade.
Inibidores dos canais de cálcio	Relatos de casos de neurotoxicidade; sem interações farmacocinéticas consistentes.
Diversos	
Succinilcolina, pancurônio	Relatos de bloqueio neuromuscular prolongado.
Metronidazol	Aumento da concentração de lítio.
Metildopa	Poucos relatos de neurotoxicidade.
Bicarbonato de sódio	Aumento da depuração renal de lítio.
Iodetos	Somatório de efeitos antitireoidianos.
Propranolol	Utilizado para tremor causado pelo lítio; possível aumento leve da concentração de lítio.

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides; ECA: enzima de conversão da angiotensina.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Avaliação clínica inicial

Todos os pacientes devem passar por uma revisão laboratorial rotineira e um exame físico antes de iniciar o uso de lítio. Os exames de laboratório devem envolver

concentração de creatinina no soro (ou creatinina na urina de 24 horas, se o clínico tiver qualquer razão para se preocupar com a função renal), eletrólitos, função da tireoide (TSH, T_3 e T_4), hemograma completo, ECG e teste de gravidez, em caso de mulher em idade fértil.

Recomendações de dosagens

As formulações de lítio incluem cápsulas de carbonato de lítio de liberação imediata de 150, 300 e 600 mg, comprimidos de carbonato de lítio de 300 mg, cápsulas de carbonato de lítio de liberação controlada de 450 mg e xarope de citrato de lítio de 8 mEq/5 mL.

A dose inicial para a maioria dos adultos é de 300 mg das formulações de liberação regular, três vezes ao dia. A dose inicial para idosos ou indivíduos com comprometimento renal deve ser de 300 mg uma ou duas vezes ao dia. Após a estabilização, doses entre 900 e 1.200 mg por dia, em geral, produzem uma concentração terapêutica no plasma de 0,6 a 1 mEq/L, e uma dose diária de 1.200 a 1.800 mg costuma produzir uma concentração terapêutica de 0,8 a 1,2 mEq/L. A dose de manutenção pode ser administrada tanto em duas ou três doses divididas da formulação de liberação regular como em uma dose única da formulação de liberação prolongada equivalente à dose diária combinada da preparação de liberação regular. A utilização de doses divididas reduz o mal-estar epigástrico e evita o pico alto isolado das concentrações de lítio. A interrupção do lítio deve ser gradativa para minimizar o risco da recidiva precoce de mania e também para permitir o reconhecimento de sinais antecipados de recorrência.

Monitoramento laboratorial

A análise periódica das concentrações de lítio no soro é um aspecto essencial no cuidado do paciente, mas deve ser sempre combinada com uma avaliação clínica bem fundamentada. Um resultado laboratorial que fornece a faixa terapêutica de 0,5 a 1,5 mEq/L pode induzir o clínico a desconsiderar os sinais precoces de intoxicação por lítio em pacientes cujos níveis são inferiores a 1,5 mEq/L. A toxicidade clínica, especialmente nos idosos, tem sido bem documentada nessa suposta faixa terapêutica.

O monitoramento regular das concentrações séricas de lítio é essencial. Os níveis de lítio devem ser obtidos a cada dois a seis meses, exceto quando há sinais de toxicidade, durante ajustes de dosagem e em indivíduos suspeitos de não manter adesão com a dose prescrita. Eletrocardiogramas de referência são indispensáveis e devem ser repetidos anualmente.

Ao fornecer o sangue para a avaliação dos níveis de lítio, os pacientes devem estar com os níveis séricos estáveis (em geral após cinco dias de doses constantes), preferivelmente utilizando um regime de duas ou três doses por dia, e a amostra de sangue deve ser coletada 12 horas (± 30 minutos) após uma dose administrada. As concentrações de lítio 12 horas pós-dose em pessoas tratadas com preparações de liberação prolongada são, em geral, 30% mais altas do que as obtidas em pacientes que usam formulações de liberação regular. Visto que os dados disponíveis têm por

base amostras de populações que seguem um regime de doses múltiplas, as formulações de liberação regular administradas no mínimo duas vezes ao dia devem ser utilizadas para a determinação inicial das doses apropriadas. Os fatores que podem causar flutuações nas medidas do lítio incluem a ingestão de sódio na dieta, o estado do humor, o nível de atividade, a posição do corpo e a utilização de um tubo inapropriado de coleta de sangue.

Os valores de laboratório que não parecem corresponder ao estado clínico podem ser resultantes da coleta de sangue em um tubo com um anticoagulante como a heparina (que pode dar resultados com elevação falsa de até 1 mEq/L) ou do envelhecimento do eletrodo seletivo do íon de lítio (que pode causar imprecisões de até 0,5 mEq/L). Tendo sido estabelecida a dose diária, convém mudar para a formulação de liberação prolongada com administração uma vez ao dia.

As concentrações séricas eficazes para mania são de 1 a 1,5 mEq/L, um nível associado a 1.800 mg por dia. A faixa recomendada para o tratamento de manutenção é de 0,4 a 0,8 mEq/L, que costuma ser conseguida com uma dose diária de 900 a 1.200 mg. Um pequeno número de pessoas não obtém benefício terapêutico com uma concentração de lítio de 1,5 mEq/L e também não apresenta sinais de toxicidade. Para esses indivíduos, pode ser recomendado o ajuste da dose de lítio para atingir uma concentração acima de 1,5 mEq/L. Alguns pacientes podem ser mantidos em concentrações abaixo de 0,4 mEq/L. Pode haver uma variação considerável de paciente para paciente, de modo que a melhor conduta é seguir a máxima de "tratar o paciente, não os resultados de laboratório". A única forma de estabelecer a dose ideal para cada paciente pode ser por tentativa e erro.

As recomendações norte-americanas inseridas nas bulas dos produtos que contêm lítio listam as concentrações séricas desse fármaco eficazes para a mania entre 1 e 1,5 mEq/L (em geral obtidas com 1.800 mg diários de carbonato de lítio) e para o tratamento de manutenção a longo prazo entre 0,6 e 1,2 mEq/L (em geral alcançados com 900 a 1.200 mg diários de carbonato de lítio). A relação entre o nível sanguíneo e a dose desse medicamento pode variar muito de um paciente para outro. A probabilidade de se obter uma resposta em níveis superiores a 1,5 mEq/L costuma ser superada pelo aumento do risco de toxicidade, embora seja raro que um paciente possa requerer e tolerar uma concentração sanguínea de lítio superior à habitual.

A extremidade inferior da faixa terapêutica permanece como uma questão de debate. Um estudo prospectivo trienal revelou que os pacientes mantidos com lítio entre 0,4 e 0,6 mEq/L (média de 0,54) eram 2,6 vezes mais sujeitos a recidivas do que aqueles sob 0,8 a 1,0 mEq/L (média de 0,83). No entanto, as concentrações maiores de lítio no sangue produziram mais efeitos adversos e foram menos toleradas.

Se não houver resposta após duas semanas com uma concentração que esteja começando a causar efeitos adversos, então o indivíduo deve reduzir gradativamente a utilização do lítio em 1 a 2 semanas e tentar outros estabilizadores do humor.

Informação ao paciente

O lítio tem um índice terapêutico estreito, e vários fatores podem desajustar o equilíbrio entre as concentrações que são bem toleradas e produzem benefício

terapêutico e as que desenvolvem efeitos colaterais e toxicidade. Dessa forma, é imperativo que o paciente seja informado sobre os sinais e sintomas de toxicidade, fatores que afetam os níveis do lítio, como e quando realizar exames de laboratório e a importância da comunicação regular com o médico. Fatores comuns, como sudorese excessiva em decorrência de calor ambiental ou de exercício, ou a utilização de agentes amplamente prescritos, como os IECAs ou os AINEs, podem desequilibrar consideravelmente as concentrações de lítio, e os pacientes podem parar de ingeri-lo porque estão se sentido bem ou porque estão experimentando efeitos colaterais. Portanto, eles devem ser advertidos contra a interrupção ou a modificação de seu regime de lítio. A Tabela 18.7 lista algumas instruções importantes para os pacientes.

TABELA 18.7
Instruções para os pacientes que usam lítio

O lítio pode ser notavelmente eficaz no tratamento de seu transtorno. Se não for utilizado de forma apropriada e não for monitorado com cautela, pode ser ineficaz e potencialmente prejudicial. É importante lembrar as seguintes instruções:

Doses

Utilize o lítio exatamente como indicado por seu médico – nunca ingira mais ou menos do que a dose prescrita.
Não pare de usá-lo sem falar com seu médico.
Se esquecer uma dose, tome-a logo que possível. Se for dentro de 4 horas da próxima dose, salte a esquecida (cerca de 6 horas, no caso das preparações de liberação estendida ou lenta). Nunca duplique as doses.

Exames de sangue

Siga o esquema recomendado de exames regulares de laboratório.
Apesar da inconveniência e do desconforto dos testes, o nível de lítio no sangue, a função da tireoide e a função renal devem ser monitorados enquanto usar o lítio.
Ao fazer o exame para verificar os níveis de lítio, sua última dose deve ter sido tomada 12 horas antes.

Uso de outros medicamentos

Não inicie qualquer medicamento ou não altere as dosagens prescritas sem falar com seu médico.
Medicamentos como ibuprofeno ou naproxeno podem elevar significativamente os níveis de lítio.

Alimentação e ingestão de líquidos

Evite mudanças súbitas em sua alimentação ou na ingestão de líquidos. Se iniciar uma dieta, seu médico precisará aumentar a frequência dos exames de sangue.
A cafeína e o álcool atuam como diuréticos e podem baixar as concentrações de lítio. Durante o tratamento com lítio, é recomendado que você beba cerca de 2 a 3 litros de líquidos por dia e utilize quantidades normais de sal.
Informe seu médico se iniciar ou interromper uma dieta com restrição de sal.

Identificação de possíveis problemas

Se você realiza exercícios intensos ou tem uma doença que causa suores, vômitos ou diarreia, consulte seu médico, porque essas situações podem afetar seus níveis de lítio.
Náuseas, prisão de ventre, tremores, aumento da sede, aumento da frequência de micção, aumento de peso ou inchaço das extremidades devem ser relatados ao seu médico.
Visão turva, confusão, perda de apetite, diarreia, vômitos, fraqueza muscular, letargia, tremores, fala arrastada, tonturas, perda do equilíbrio, dificuldade de urinar ou convulsões podem indicar toxicidade grave e devem receber atenção médica imediata.

19

Agonistas da melatonina: ramelteon e melatonina

Há dois agonistas dos receptores de melatonina disponíveis comercialmente nos Estados Unidos: (1) a melatonina, um suplemenro dietético disponível em várias preparações nos estabelecimentos comerciais de alimentos naturais, mas que não é regulamentado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA); e (2) o ramelteon, um medicamento aprovado pela FDA para o tratamento da insônia caracterizada por dificuldade para iniciar o sono. Acredita-se que tanto a melatonina exógena como o ramelreon exercem seus efeitos mediante interação com receptores centrais da melatonina.

RAMELTEON

O ramelteon é um agonista do receptor de melatonina usado para tratar a insônia relacionada ao início do sono. Ao contrário dos benzodiazepínicos, esse medicamento não tem afinidade considerável pelo complexo dos receptores do ácido γ-aminobutírico (GABA).

Ações farmacológicas

O ramelteon mimetiza essencialmente as propriedades da melatonina que provocam o sono e tem grande afinidade pelos receptores MT^1 e MT^2 da melatonina no cérebro. Pensa-se que esses receptores sejam imprescindíveis à regulação do ciclo sono-vigília do organismo.

O ramelteon é absorvido e eliminado rapidamente em uma faixa de dosagem de 4 a 64 mg. Sua concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) é alcançada aproximadamente 45 minutos após a administração, e sua meia-vida de eliminação é de 1 a 2,6 horas. Sua absorção total é de, no mínimo, 84%, mas seu extenso metabolismo de primeira passagem resulta em uma biodisponibilidade de cerca de 2%. Esse medicamento é metabolizado inicialmente pela isoenzima do citocromo P450 (CYP) 1A2, e sua principal via de eliminação é a urina. A repetição da dosagem única diária não parece resultar em acúmulo desse composto, provavelmente devido a sua meia-vida curta.

Indicações terapêuticas

O ramelteon foi aprovado pela FDA para o tratamento da insônia caracterizada por dificuldade em iniciar o sono. Seu possível uso alternativo concentra-se nos transtornos do ritmo circadiano do sono, predominantemente mudanças de fuso horário (*jet lag*), fase de sono atrasada e alterações relativas ao turno de trabalho.

Ensaios clínicos e estudos em animais não conseguiram encontrar evidências de insônia de rebote e de efeitos de retirada.

Precauções e reações adversas

O efeito colateral mais comum do ramelteon é a cefaleia. Outros eventos adversos podem incluir sonolência, fadiga, tontura, piora da insônia, depressão, náuseas e diarreia. Esse medicamento não deve ser utilizado por pacientes com comprometimento hepático grave, nem é recomendado a pacientes com apneia do sono ou doença pulmonar obstrutiva crônica significativas. Nas mulheres, os níveis de prolactina podem aumentar com o uso de ramelteon; em gestantes e lactantes, esse produto deve ser usado com cautela.

Sabe-se que o ramelteon tende a diminuir os níveis sanguíneos de cortisol e testosterona e a aumentar os de prolactina. As mulheres que o utilizam devem ser monitoradas quanto a cessação da menstruação, galactorreia, diminuição da libido e problemas de fertilidade. A segurança e a eficácia do ramelteon em crianças ainda não foram estabelecidas.

Interações medicamentosas

A CYP 1A2 é a principal isoenzima do citocromo P450 envolvida no metabolismo hepático do ramelteon. Consequentemente, a fluvoxamina e outros inibidores da CYP 1A2 podem aumentar os efeitos colaterais desse medicamento.

O ramelteon deve ser administrado com cuidado em pacientes que fazem uso de inibidores da CYP 1A2, de fortes inibidores da CYP 3A4, como o cetoconazol, e de fortes inibidores da CYP 2C, como o fluconazol. Nenhuma interação clinicamente significativa foi encontrada quando o ramelteon foi coadministrado com omeprazol, teofilina, dextrometorfano, midazolam, digoxina e varfarina.

Dosagem e diretrizes clínicas

A dose habitual de ramelteon é de 8 mg, administrada ao paciente 30 minutos antes de deitar. Não deve ser ingerido com ou imediatamente após refeições ricas em gordura.

MELATONINA

A melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio produzido principalmente à noite pela glândula pineal. Demonstrou-se que a melatonina ingerida é capaz de chegar e ligar-se aos sítios da melatonina no cérebro de mamíferos, produzindo sonolência quando utilizada em altas doses. Esse hormônio está disponível como um suplemento dietético, não como um medicamento. Em alguns ensaios clínicos bem controlados, foi determinada sua eficácia no tratamento de insônia, mudanças de fuso horário (*jet lag*) e alterações relativas ao turno de trabalho.

Ações farmacológicas

A secreção de melatonina é estimulada pela escuridão e inibida pela claridade. É sintetizada naturalmente a partir do aminoácido triptofano, que é convertido primeiro em serotonina e, então, em melatonina. Os núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo têm receptores de melatonina, a qual pode exercer uma ação direta nesses núcleos para influenciar os ritmos circadianos, que abrangem os transtornos do sono. Além da glândula pineal, a retina e o trato gastrintestinal também produzem melatonina.

Apresenta meia-vida muito curta, de 0,5 a 6 minutos. Suas concentrações plasmáticas. São determinadas em função da dose administrada e do ritmo endógeno. Aproximadamente 9% da melatonina é depurada no metabolismo de primeira passagem pelas CYP 1A1 e 1A2, e sua eliminação ocorre sobretudo na urina.

A melatonina exógena interage com os receptores de melatonina, que suprimem os disparos neuronais e promovem o sono. Aparentemente, não existe uma relação dose-resposta entre a administração de melatonina exógena e os efeitos de sono.

Indicações terapêuticas

A melatonina exógena não é regulada pela FDA. Os indivíduos a usam para tratamento de dificuldades para dormir (insônia primária, transtornos do ritmo circadiano do sono), câncer (mama, próstata e colorretal), convulsões, depressão, ansiedade e transtorno depressivo com padrão sazonal. Alguns estudos sugerem que a melatonina exógena exerce efeitos antioxidantes e tem propriedades contra o envelhecimento.

Precauções e reações adversas

As reações adversas associadas à melatonina incluem fadiga, tontura, cefaleia, irritabilidade e sonolência. Também foram observados desorientação, confusão, sonambulismo, sonhos vívidos e pesadelos, que frequentemente desaparecem com a suspensão do uso da melatonina.

A melatonina pode reduzir a fertilidade, tanto nos homens como nas mulheres. Nos homens, a melatonina exógena reduz a motilidade dos espermatozoides, e sua administração a longo prazo inibe os níveis de aromatase testicular. Nas mulheres, a melatonina exógena inibe a função ovariana e, por essa razão, foi avaliada como um anticoncepcional, porém com resultados inconclusivos.

Interações medicamentosas

Como uma preparação de suplemento dietético, a melatonina exógena não é regulada pela FDA e não está sujeita ao mesmo tipo de estudos de interações medicamentosas realizados para o ramelteon. Sugere-se cuidado na coadministração de melatonina com medicamentos anticoagulantes (p. ex., varfarina, aspirina e heparina), anticonvulsivantes e reguladores da pressão arterial.

Interferências laboratoriais

Não é conhecida interferência da melatonina com quaisquer testes laboratoriais de uso comum na clínica médica.

Dosagem e diretrizes clínicas

A melatonina sem prescrição médica está disponível nas seguintes formulações: cápsulas de 1, 2,5, 3 e 5 mg; solução de 1 mg/4 mL; pastilhas de 0,5 e 3 mg; comprimidos sublinguais de 2,5 mg; e comprimidos de liberação controlada de 1,2 e 3 mg.

Recomenda-se a ingestão da dose desejada de melatonina ao deitar, mas evidências de alguns estudos clínicos sugerem que a ingestão até 2 horas antes do horário habitual de ir para a cama talvez produza melhora maior no início do sono.

Agomelatina

A agomelatina é relacionada estruturalmente à melatonina e está sendo utilizada na Europa como uma forma de tratamento do transtorno depressivo maior. Esse medicamento atua como um agonista dos receptores de melatonina (MT^1 e MT^2), agindo também como um antagonista da serotonina. Supõe-se que a atividade da agomelatina como um antidepressivo envolve, mais provavelmente, uma combinação de suas propriedades de agonista da melatonina e de antagonista dos receptores 5-HT. Sua dose eficaz em ensaios clínicos é de 25 mg diários.

20 Mirtazapina

A mirtazapina é um medicamento singular entre os utilizados para tratar o transtorno depressivo maior, pois aumenta tanto a noradrenalina quanto a serotonina por meio de um mecanismo alternativo ao bloqueio da recaptação (como no caso dos agentes tricíclicos ou dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRSs]) ou à inibição da monoaminoxidase (como no caso da fenelzina ou da tranilcipromina). A mirtazapina também tem maior probabilidade de reduzir, em vez de produzir, náuseas e diarreia, resultado de seus efeitos sobre os receptores serotonérgicos 5-HT_3. Seus efeitos colaterais característicos incluem aumento do apetite e sedação.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A mirtazapina é administrada por via oral, sendo rápida e completamente absorvida. Sua meia-vida é de cerca de 30 horas. O pico de concentrações é alcançado dentro de 2 horas após a ingestão, e o estado de equilíbrio estável é atingido após seis dias. A depuração plasmática pode reduzir em até 30% em indivíduos com função hepática comprometida. Essa depuração é até 50% mais lenta nos pacientes com função renal prejudicada; até 40% mais lenta em homens idosos; e até 10% mais lenta em mulheres idosas.

O mecanismo de ação da mirtazapina é de antagonismo aos receptores α_2-adrenérgicos pré-sinápticos centrais e de bloqueio dos receptores serotonérgicos 5-HT_2 e 5-HT_3 pós-sinápticos. O antagonismo aos receptores α_2-adrenérgicos causa aumento dos disparos neuronais da noradrenalina e da serotonina. O potente antagonismo aos receptores 5-HT_2 e 5-HT_3 reduz a ansiedade, alivia a insônia e estimula o apetite. É um potente antagonista dos receptores histamínicos H_1 e um antagonista moderadamente potente dos receptores α_1-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A mirtazapina é eficaz no tratamento de depressão. É altamente sedativa, o que a torna uma escolha razoável para pacientes deprimidos com insônia grave ou de longa duração. Alguns pacientes acham a sedação diurna residual associada ao início do tratamento muito intensa. Contudo, os efeitos sedativos mais extremos desse medicamento geralmente diminuem após a primeira semana de tratamento. Combinada com a tendência de, às vezes, aumentar acentuadamente o apetite, a mirtazapina é apropriada para indivíduos deprimidos com manifestações melancólicas,

como insônia, perda de peso e agitação. Os idosos deprimidos são, em particular, bons candidatos à mirtazapina, enquanto os adultos jovens têm mais probabilidade de fazer objeções a esse perfil de efeitos colaterais.

O bloqueio dos receptores 5-HT_3 pela mirtazapina, um mecanismo associado aos medicamentos utilizados para combater efeitos colaterais gastrintestinais graves de agentes de quimioterapia para o câncer, tem promovido a aplicação desse agente em um papel similar. Em indivíduos sob tal condição, a sedação e a estimulação do apetite podem ser vistas claramente como efeitos colaterais benéficos, em vez de indesejáveis.

A mirtazapina é frequentemente combinada com ISRSs ou venlafaxina para aumentar a resposta antidepressiva ou manejar os efeitos colaterais serotonérgicos desses medicamentos, em especial náuseas, agitação e insônia. Ela não tem interações farmacocinéticas significativas com outros antidepressivos.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Sonolência, o evento adverso mais comum da mirtazapina, ocorre em mais de 50% dos indivíduos (Tab. 20.1). Por isso, as pessoas que estão iniciando o uso da mirtazapina devem ter cuidado ao dirigir veículos, trabalhar com máquinas perigosas e até levantar-se da cama à noite. Devido a esse efeito colateral, a mirtazapina é quase sempre administrada à noite, antes de dormir. Além disso, ela intensifica a ação sedativa de outros depressores do sistema nervoso central (SNC), de modo que prescrições potencialmente sedativas ou medicamentos sem prescrição médica e álcool devem ser evitados. A mirtazapina também causa tonturas em 7% das pessoas. Não parece aumentar o risco de convulsões. Houve ocorrência de mania ou hipomania em ensaios clínicos, em uma taxa semelhante à de outros medicamentos antidepressivos.

A mirtazapina aumenta o apetite em cerca de um terço dos pacientes. Também pode aumentar a concentração do colesterol sérico em 20% ou mais acima do limite superior normal em 15% dos indivíduos; eleva os triglicerídeos para 500 mg/dL ou mais em 6% dos casos. Aumentos nos níveis de alanina transaminase (ALT) para mais de três vezes o limite superior normal foram observados em 2% das pessoas tratadas com mirtazapina, em oposição a 0,3% dos controles que receberam placebo.

TABELA 20.1
Reações adversas relatadas com a mirtazapina

Reação adversa	Porcentagem (%)
Sonolência	54
Boca seca	25
Aumento do apetite	17
Constipação	13
Aumento de peso	12
Tonturas	7
Mialgias	5
Pesadelos	4

Na limitada experiência pré-comercialização, a contagem absoluta de neutrófilos caiu para 500/mm^3 ou menos nos dois meses iniciais da utilização em 0,3% dos indivíduos, alguns dos quais desenvolveram infecções sintomáticas. Essa condição hematológica foi reversível em todos os casos, tendo maior probabilidade de ocorrer quando outros fatores de risco para neutropenia estavam presentes. No entanto, não foram relatados aumentos na frequência da neutropenia durante o extenso período pós-comercialização.

As pessoas que desenvolvem febre, calafrios, dor de garganta, ulceração de mucosas ou outros sinais de infecção devem procurar avaliação médica. Se for detectada uma contagem de leucócitos baixa, a mirtazapina deve ser interrompida imediatamente, e a condição da doença infecciosa deve ser acompanhada com atenção.

Um pequeno número de indivíduos apresenta hipotensão ortostática quando sob uso de mirtazapina.

Embora não existam dados humanos relativos a seus efeitos sobre o desenvolvimento fetal, pois não há estudos sobre sua utilização por mulheres grávidas, a mirtazapina deve ser prescrita com cuidado durante a gestação. Devido à possibilidade de ser excretada no leite materno, ela não deve ser administrada em lactantes.

Por causa do risco de agranulocitose associada ao uso de mirtazapina, as pessoas devem ficar atentas a sinais de infecção. Em virtude dos efeitos sedativos desse produto, os pacientes devem determinar o grau em que estão afetados por tais efeitos antes de dirigir veículos ou realizar outras atividades potencialmente perigosas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A mirtazapina pode potencializar a sedação do álcool e dos benzodiazepínicos. Não deve ser utilizada no período de 14 dias após o uso de um inibidor da monoaminoxidase.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Ainda não foram descritas interferências laboratoriais da mirtazapina.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

A mirtazapina encontra-se disponível em comprimidos sulcados de 15, 30 e 45 mg. Também está disponível em comprimidos de desintegração oral de 15, 30 e 45 mg para indivíduos que têm dificuldade de engolir preparações sólidas. Se os pacientes deixarem de responder à dose inicial de mirtazapina de 15 mg antes de dormir, ela pode ser aumentada com acréscimos de 15 mg a cada cinco dias até o máximo de 45 mg antes de dormir. Doses menores podem ser necessárias em pessoas idosas ou que apresentam insuficiência renal ou hepática.

21
Inibidores da monoaminoxidase

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) foram introduzidos, em fins da década de 1950, como a primeira classe de medicamentos antidepressivos aprovados. O primeiro desses medicamenros, a isoniazida, foi desenvolvida para tratamento da tuberculose; suas propriedades antidepressivas foram descobertas por acaso, uma vez que alguns pacientes experimentavam elevação do humor durante o tratamento. Apesar de sua eficácia, a prescrição dos IMAOs como agentes de primeira linha esteve sempre limitada pela preocupação com o desenvolvimento de hipertensão potencialmente letal e a consequente necessidade de uma dieta restritiva. Sua utilização declinou ainda mais após a introdução dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e outros novos agentes. Na atualidade, os IMAOs estão relegados principalmente para uso em casos resistentes ao tratamento. Dessa forma, o *status* de segunda linha dos IMAOs tem menos a ver com considerações quanto à eficácia do que com a preocupação quanto à segurança. Os medicamentos dessa classe atualmente disponíveis incluem a fenelzina, a isocarboxazida, a tranilcipromina, a rasagilina, a moclobemida e a selegilina.

Dois avanços subsequentes no campo dos antidepressivos IMAOs envolvem a introdução de um inibidor seletivo reversível da monoaminoxidase-A (IRMA), a moclobemida, no início da década de 1990, na maioria dos países, exceto nos Estados Unidos, e a introdução, nesse país, em 2005, de uma forma de liberação transdérmica da selegilina, utilizada para o tratamento do parkinsonismo. Outros IRMAs, como a brofaromina e a befloxatona, não foram submetidos ao registro, apesar dos resultados favoráveis em ensaios clínicos.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A fenelzina, a tranilcipromina e a isocarboxazida são prontamente absorvidas após a administração oral e atingem o pico de concentrações plasmáticas dentro de 2 horas. Suas meias-vidas no plasma estão na faixa de 2 a 3 horas, ao passo que suas meias-vidas nos tecidos são consideravelmente mais longas. Visto que inativam a monoaminoxidase (MAO) de forma irreversível, o efeito terapêutico de uma única dose dos IMAOs irreversíveis pode persistir por até duas semanas. A moclobemida é rapidamente absorvida e tem meia-vida de 0,5 a 3,5 horas. Sendo um inibidor reversível, a moclobemida tem um efeito clínico muito mais breve depois de uma única dose do que os IMAOs irreversíveis.

As enzimas MAO são encontradas na membrana externa das mitocôndrias, onde degradam as monoaminas citoplasmáticas e extraneuronais neurotransmissoras, como noradrenalina, serotonina, dopamina, adrenalina e tiramina. As MAOs atuam no sistema nervoso central (SNC), no sistema nervoso simpático, no fígado e no trato gastrintestinal (GI). Há dois tipos de MAO: a monoaminoxidase A (MAO_A) e a monoaminoxidase B (MAO_B). A MAO_A metaboliza principalmente a noradrenalina, a serotonina e a adrenalina; a dopamina e a tiramina são metabolizadas tanto pela MAO_A quanto pela MAO_B.

As estruturas da fenelzina e da tranilcipromina são semelhantes às das anfetaminas e têm efeitos farmacológicos similares, pois aumentam a liberação de dopamina e noradrenalina, gerando efeitos estimulantes no cérebro.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Os IMAOs estão indicados para o tratamento da depressão. Algumas pesquisas indicam que a fenelzina é mais eficaz do que os antidepressivos tricíclicos (ADTs) em pacientes com reatividade do humor, sensibilidade extrema à perda ou rejeição interpessoal, anergia proeminente, hiperfagia e hipersonia – uma constelação de sintomas conceituada como depressão atípica. Há evidência também de que os IMAOs são mais efetivos do que os ADTs no tratamento da depressão bipolar.

Os pacientes com transtorno de pânico e fobia social respondem bem aos IMAOs, que também têm sido utilizados para tratar bulimia nervosa, transtorno de estresse pós-traumático, dor na angina, dor facial atípica, enxaqueca, transtorno de déficit de atenção, hipotensão ortostática idiopática e depressão associada a lesão por traumatismo craniano.

A tranilcipromina está inclusa como uma opção eficaz para o tratamento de depressão refratária no Estudo Alternativas Sequenciais de Tratamento para Aliviar a Depressão (STAR*D) para tratamento de transtornos depressivos (ver Apêndice 1).

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais frequentes dos IMAOs são hipotensão ortostática, insônia, aumento de peso, edema e disfunção sexual. A hipotensão ortostática pode ocasionar tonturas e quedas. Por isso, deve ser feito um aumento gradativo da dose, para determinar a dosagem máxima tolerada. O tratamento da hipotensão ortostática inclui evitar cafeína, ingerir 2 L de líquido por dia, acrescentar sal à dieta ou ajustar medicamentos anti-hipertensivos (se aplicável), usar meias elásticas e, em casos graves, adotar tratamento com fludrocortisona, um mineralocorticoide, 0,1 a 0,2 mg por dia. A hipotensão ortostática associada à utilização da tranilcipromina, em geral, pode ser aliviada pelo fracionamento da dosagem diária.

Pode-se tratar a insônia fracionando a dose, não administrando o medicamento após o jantar e utilizando trazodona ou um benzodiazepínico hipnótico, se necessário. Aumento de peso, edema e disfunção sexual, por vezes, não respondem a tratamento algum e podem necessitar de mudança para outro agente. Ao fazer essa troca, o clínico deve reduzir gradativamente e parar a utilização do primeiro medicamento por 10 a 14 dias antes de introduzir o segundo.

Parestesias, mioclonias e dores musculares são observadas ocasionalmente em pessoas tratadas com IMAOs. As parestesias podem ser secundárias à deficiência de piridoxina induzida por IMAOs, a qual responde a suplementação com piridoxina, 50 a

150 mg diários por via oral. De vez em quando, os indivíduos se queixam de sensação de embriaguez ou confusão, indicando que talvez a dose deva ser reduzida e, a seguir, aumentada gradativamente. Relatos de que o uso de IMAOs hidrazínicos* está associado a efeitos hepatotóxicos são relativamente incomuns. Os IMAOs são menos cardiotóxicos e menos epileptogênicos do que os medicamentos tricíclicos ou tetracíclicos.

Os efeitos adversos mais comuns do IRMA moclobemida são tonturas, náuseas e insônia ou transtornos do sono. Os IRMAs causam menos efeitos GIs adversos do que os ISRSs. A moclobemida não apresenta reações adversas anticolinérgicas ou cardiovasculares, e não há relatos de que interfira na função sexual.

Os IMAOs devem ser utilizados com cuidado em pacientes com doença renal, patologia cardiovascular ou hipertireoidismo. Esses agentes podem alterar as doses de medicamentos hipoglicemiantes utilizados por diabéticos. Os IMAOs têm sido associados particularmente à indução de mania em indivíduos na fase depressiva do transtorno bipolar I e ao desencadeamento de descompensação psicótica em pessoas com esquizofrenia. Esses medicamentos são contraindicados durante a gestação, embora os dados sobre seu risco teratogênico sejam mínimos. Além disso, não devem ser administrados em lactantes, porque podem passar para o leite materno.

Crises hipertensivas induzidas pela tiramina

O efeito colateral mais preocupante dos IMAOs é a crise hipertensiva induzida pela tiramina. O aminoácido tiramina é normalmente transformado pelo metabolismo do trato GI. Contudo, os IMAOs inativam o metabolismo GI da tiramina da dieta, permitindo, assim, que esta entre intacta na circulação. Por conseguinte, pode ocorrer uma crise hipertensiva como resultado do grande efeito pressor desse aminoácido. Para possibilitar que quantidades adequadas da MAO voltem a ser sintetizadas, os alimentos contendo tiramina devem ser evitados até duas semanas após a última dose de um IMAO irreversível.

Consequentemente, alimentos ricos em tiramina (Tab. 21.1) ou outras aminas simpatomiméticas, como a efedrina, a pseudoefedrina ou o dextrometorfano, devem ser evitados por pessoas que estejam usando IMAOs irreversíveis. Os pacientes devem ser advertidos a continuar a restrição dietética por duas semanas após suspender o tratamento com o IMAO, para permitir que o organismo volte a sintetizar a enzima. Ferroadas de abelhas podem causar crises hipertensivas. Além da hipertensão grave, outros sintomas podem incluir cefaleia, rigidez da nuca, sudorese, náuseas e vômitos. O paciente com esses sintomas deve procurar tratamento médico imediatamente.

Uma crise hipertensiva induzida por um IMAO deve ser tratada com antagonistas α-adrenérgicos – por exemplo, fentolamina ou clorpromazina. Esses medicamentos baixam a pressão arterial (PA) em cinco minutos. A furosemida intravenosa (IV) pode ser utilizada para reduzir a carga de líquidos, e um antagonista dos receptores β-adrenérgicos pode ser adicionado para controlar a taquicardia. Uma dose sublingual de 10 mg de nifedipino pode ser administrada e repetida após 20 minutos. Os IMAOs não devem ser utilizados por indivíduos com tireotoxicose ou feocromocitoma.

* N. de R. T.: Os IMAOs não seletivos podem ser divididos em derivados hidrazínicos (p. ex., fenelzina e isocarboxazida) e não hidrazínicos (p. ex., tranilcipromina).

TABELA 21.1
Alimentos ricos em tiramina que devem ser evitados no planejamento de dietas associadas com o uso de inibidores da monoaminoxidase

Com conteúdo elevado de tiramina *a* (≥ 2 mg de tiramina por porção)
Queijos: *stitton* inglês; queijo azul*; branco* (envelhecido 3 anos); extravelho; *cheddar* envelhecido; dinamarquês azul; muçarela; pastas de queijo
Peixes, carnes defumadas, salsicha; patês e embutidos; salame; mortadela; linguiça
Bebidas alcoólicas[b]; licores e bebidas concentradas "digestivas"
Malte concentrado
Chucrute
Com conteúdo moderado de tiramina[a] (0,5 a 1,99 mg de tiramina por porção)
Queijos: *gruyère* suíço; *muenster*; feta; parmesão; gorgonzola; molho de queijo azul; Diamante Negro
Peixes, carnes defumadas, salsichas, patês e embutidos; fígado de galinha (envelhecido 5 dias); bologna; salsicha maturada; salsicha de carne defumada; *mousse* de salmão
Bebidas alcoólicas: cerveja e "ale" (340 mL por garrafa) – Amstel, Export Draft, Blue Light, Guinness Extra Stout, Old Vienna, Canadian; Miller Light, Export, Heineken, vinhos (15 mL por copo), Riojo (vinho tinto)
Com conteúdo baixo de tiramina[a] (0,01 a > 0,49 mg de tiramina por porção)
Queijos: *brie, camembert, cambozola* com ou sem casca
Peixes, carne defumada, salsicha, embutidos, patês e arenque em conserva; peixe defumado; salsicha *kielbasa*; fígado de galinha; *liverwurst* (salsicha de fígado alemã, envelhecida menos que 2 dias)
Bebidas alcoólicas: vinhos tintos; xerez; uísque escocês[c]
Outros: banana ou abacate (maduro ou não); passa de banana

[a] Qualquer alimento deixado para envelhecer ou fermentar pode espontaneamente desenvolver tiramina.
[b] O álcool pode produzir uma profunda modificação na pressão ortostática interagindo com os IMAOs, mas não pode produzir reações hipotensivas diretamente.
[c] Vinhos brancos, gin e vodca não têm conteúdo de tiramina.
De Jonathan M. Himmelhoch, M.D.
* N. de T.: São denominados queijos azuis os que contêm veios azuis-escuros, como o *camembert* e o *roquefort*. São denominados queijos brancos (entre outros) queijos mexicanos feitos com pimenta "jalapeno". Ale é um tipo de cerveja.

O risco de crise hipertensiva induzida pela tiramina é relativamente baixo em pessoas sob uso de IRMAs, como a moclobemida e a befloxatona. Esses medicamentos têm relativamente pouca atividade inibidora sobre a MAO_B, e, por serem reversíveis, a atividade normal da MAO_A retorna dentro de 16 a 48 horas da última dose de um IRMA. Por isso, as restrições dietéticas são menos estritas para IRMAs, aplicando-se apenas a alimentos com altas concentrações de tiramina, que precisam ser evitados por apenas três dias após a última dose de um IRMA. Uma recomendação dietética razoável é evitar alimentos que contenham tiramina por 1 hora antes e 2 horas após a administração de um IRMA.

A crise hipertensiva espontânea não induzida por tiramina é rara e, em geral, ocorre logo após a primeira exposição a um IMAO. Os indivíduos que experimentam tais crises devem evitar esses agentes definitivamente.

Abstinência

A interrupção abrupta de doses regulares de IMAOs pode causar a síndrome autolimitada de abstinência, que consiste em excitação, transtornos do humor e sintomas somáticos. Para evitar esses sintomas ao interromper a utilização de um IMAO, as doses devem ser reduzidas gradativamente ao longo de várias semanas.

Overdose

Frequentemente, há um período assintomático de 1 a 6 horas, após uma *overdose* de IMAOs, antes que ocorram os sintomas de toxicidade. A *overdose* é caracterizada por agitação que progride até o coma com hipertermia, hipertensão, taquipneia, taquicardia, pupilas dilatadas e reflexos tendíneos profundos hiperativos. Movimentos involuntários podem estar presentes, em especial na face e na mandíbula. A acidificação da urina acelera de forma marcante a excreção de IMAOs, e a diálise pode ser útil. A fentolamina e a clorpromazina podem ser valiosas se a hipertensão for um problema. A moclobemida isolada em *overdose* causa sintomas relativamente leves e reversíveis.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As principais interações de medicamentos e alimentos com IMAOs estão listadas na Tabela 21.2. A maioria dos antidepressivos e de seus agentes precursores deve ser evitada. Os pacientes devem ser instruídos a informar a qualquer outro médico ou dentista que os estejam tratando que estão sob uso de IMAO. Os IMAOs podem potencializar a ação de depressores do SNC, inclusive o álcool e os barbitúricos. Eles também não devem ser coadministrados com medicamentos serotonérgicos, como ISRSs ou clomipramina, porque essa combinação pode desencadear uma síndrome serotonérgica. O uso de lítio ou triptofano com IMAO irreversível também pode induzir essa condição. Os sintomas iniciais da síndrome serotonérgica incluem tremor, hipertonia, mioclonias e sinais autonômicos, que podem progredir para alucinações, hipertermia e morte. Reações fatais ocorreram quando os IMAOs foram combinados com meperidina ou fentanil.

Ao mudar de um IMAO irreversível para qualquer outro tipo de medicamento antidepressivo, os pacientes devem esperar pelo menos 14 dias após a última dose do IMAO antes de iniciar o antidepressivo, a fim de permitir a restauração da MAO no organismo.

Ao substituir um antidepressivo por um IMAO irreversível, é necessário esperar 10 a 14 dias (ou cinco semanas, para a fluoxetina) antes de iniciar o IMAO, para evitar interações medicamentosas. Em contraste, a atividade da MAO é recuperada completamente 24 a 48 horas após a última dose de um IRMA.

Os efeitos dos IMAOs sobre as enzimas hepáticas ainda são pouco estudados. A tranilcipromina inibe a isoenzima do citocromo P450 (CYP) 2C19. A moclobemida inibe a CYP 2D6, a CYP 2C19 e a CYP 1A2, e é um substrato para a 2C19.

A cimetidina e a fluoxetina reduzem significativamente a eliminação da moclobemida. Pequenas doses de fluoxetina e moclobemida administradas ao mesmo tempo podem ser bem toleradas, sem interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas significativas.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Os IMAOs podem baixar as concentrações de glicose no sangue, aumentam artificialmente as concentrações urinárias da metanefrina e fornecem um resultado falso-

TABELA 21.2
Medicamentos que devem ser evitados durante o tratamento com inibidores da monoaminoxidase (lista parcial)

Nunca utilizar
Antiasmáticos
Anti-hipertensivos (metildopa, guanetidina, reserpina)
Buspirona
Levodopa
Opioides (especialmente meperidina, dextrometorfano, propoxifeno, tramadol; morfina ou codeína podem ser menos perigosas)
Medicamentos para resfriados, alergias ou para os seios da face contendo dextrometorfano ou simpatomiméticos
ISRSs, clomipramina, venlafaxina, sibutramina
Simpatomiméticos (anfetaminas, cocaína, metilfenidato, dopamina, adrenalina, noradrenalina, isoproterenol, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina)
L-triptofano
Utilizar com cuidado
Anticolinérgicos
Anti-histamínicos
Dissulfiram
Bromocriptina
Hidralazina
Sedativo-hipnóticos
Hidrato de terpina com codeína
Tricíclicos e tetracíclicos (evitar a clomipramina)

ISRSs: inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

-positivo para feocromocitoma ou neuroblastoma. Há relatos de que os IMAOs estão associados a falsa elevação mínima nos resultados de testes da função tireoidiana.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Não há qualquer fundamentação definitiva para preferir um dos IMAOs irreversíveis em relação aos demais. A Tabela 21.3 lista as preparações de IMAOs e suas doses típicas. A utilização da fenelzina deve ser iniciada com uma dose-teste de 15 mg no primeiro dia, que pode ser aumentada para 15 mg três vezes ao dia durante a primeira semana e, a seguir, aumentada em 15 mg por dia a cada semana, até que a dosagem de 90 mg diários, em doses divididas, seja atingida no fim da quarta semana. O uso da tranilcipromina e da isocarboxazida deve ser iniciado com uma dose-teste de 10 mg, que pode ser aumentada para 10 mg três vezes ao dia ao final da primeira semana. Vários clínicos e pesquisadores recomendaram o limite superior de 50 mg por dia para a isocarboxazida e 40 mg por dia para a tranilcipromina. A administração da tranilcipromina em múltiplas pequenas doses diárias pode reduzir seus efeitos hipotensores.

Ainda que a coadministração de IMAOs e ADTs, ISRSs ou lítio esteja, em geral, contraindicada, essas combinações têm sido usadas com êxito e segurança para tratar pacientes com depressão refratária. Contudo, devem ser prescritas com extremo cuidado.

As concentrações das transaminases hepáticas séricas devem ser monitoradas periodicamente devido ao potencial para hepatoxicidade, sobretudo com fenelzi-

TABELA 21.3
Formas típicas e recomendadas das dosagens dos inibidores da monoaminoxidase atualmente disponíveis

Nome genérico	Dose diária usual (mg)	Dose diária máxima (mg)	Formulação da dosagem (oral, comprimidos)
Isocarboxazida*	20-40	60	10 mg
Fenelzina*	30-60	90	15 mg
Tranilcipromina	20-60	60	10 mg
Rasagilina	0,5-1,0	1,0	0,5 ou 1,0 mg
Selegilina	10	30	5 mg
Moclobemida	300-600	600	100 ou 150 mg

* N. de R.T.: Não disponíveis no Braisl.

na e isocarboxazida. Os idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos adversos dos IMAOs do que adultos jovens. A atividade da MAO aumenta com a idade, de modo que as doses dos IMAOs para pessoas idosas são as mesmas para adultos jovens. A utilização de IMAOs em crianças ainda está minimamente estudada.

Há estudos que sugerem que a selegilina transdérmica apresente propriedades antidepressivas. Embora esse medicamento seja um inibidor do tipo B em baixas doses, torna-se menos seletivo quando sua dosagem é aumentada.

22 Nefazodona

A nefazodona, uma análoga da trazodona, está indicada para o tratamento da depressão maior. Quando foi introduzida, em 1995, havia a expectativa de que se tornasse amplamente utilizada, porque não causa efeitos colaterais sexuais, nem perturbações do sono associadas aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Embora não apresente esses eventos adversos, verificou-se, contudo, que produz sedação, náuseas, tonruras e distúrbios visuais problemáticos. Por conseguinte, nunca foi extensamente adotada na prática clínica. Esse fato, bem como relatos de casos raros de hepatotoxicidade por vezes fatal, levou o fabricante original a interromper a produção comercial da nefazodona em 2004, mas sua versão genérica continua disponível nos Estados Unidos.*

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A nefazodona é absorvida de modo rápido e completo, mas é extensamente metabolizada, de forma que a biodisponibilidade do composto ativo é em torno de 20% da dose oral. Sua meia-vida é de 2 a 4 horas. As concentrações séricas estáveis da nefazodona e de seu principal metabólito ativo, a hidroxinefazodona, são atingidas em quatro a cinco dias. O metabolismo da nefazodona no idoso, especialmente em mulheres, é de cerca da metade do observado em pessoas mais jovens, por isso são recomendadas doses menores para pessoas da terceira idade. Um importante metabólito da nefazodona é a metaclorofenilpiperazina (mCPP), que tem alguns efeitos serotonérgicos e pode causar enxaqueca, ansiedade e perda de peso.

Embora a nefazodona seja um inibidor da recaptação de serotonina e, de forma mais fraca, da recaptação de noradrenalina, tem sido observado que seu antagonismo aos receptores serotonérgicos 5-HT_{2A} produz efeitos ansiolíticos e antidepressivos. Esse medicamento também é um antagonista moderado dos receptores α_1-adrenérgicos, o que predispõe alguns indivíduos a hipotensão ortostática, mas não é suficientemente potente para produzir priapismo.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A nefazodona é eficaz para o tratamento do transtorno depressivo maior. A dose efetiva habitual é de 300 a 600 mg por dia. Em comparação direta com os ISRSs, a nefazodona tem menos probabilidade de inibição do orgasmo ou de redução do desejo sexual. Também é eficaz no tratamento do transtorno de pânico e de pânico com depressão comórbida ou sintomas depressivos, no transtorno de ansiedade generalizada, no transtorno disfórico pré-menstrual e no manejo da dor crônica. Não

* N. de R. T.: Não disponível no Brasil.

é efetiva no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo. Além disso, a nefazodona prolonga a fase do sono com movimento rápido dos olhos (REM) e melhora a continuidade do sono. Também é útil em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático e síndrome da fadiga crônica. Pode ser eficaz, ainda, no tratamento de pacientes que se mostraram resistentes a outros medicamentos antidepressivos.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

As razões mais comuns para a interrupção da nefazodona são sedação, náuseas, tonturas, insônia, fraqueza e agitação. Muitos pacientes não relatam efeitos colaterais específicos, mas descrevem uma vaga sensação de estarem sob efeito de medicamento. A nefazodona também causa rastros visuais, ou seja, os pacientes veem uma pós-imagem quando olham para objetos em movimento ou quando movem a cabeça com rapidez.

Alguns indivíduos que utilizam a nefazodona podem experimentar queda na pressão arterial, que pode causar episódios de hipotensão postural. Por isso, esse medicamento deve ser utilizado com cuidado por pessoas com condições cardíacas subjacentes ou história de acidente vascular encefálico ou ataque cardíaco, com desidratação ou hipovolemia, ou por indivíduos tratados com medicamentos anti-hipertensivos. Os pacientes que mudam dos ISRSs para a nefazodona podem experimentar aumento dos efeitos colaterais, possivelmente porque esta última não evita os sintomas de retirada dos ISRSs. Um de seus metabólitos, o mCPP, pode, na verdade, intensificar esses sintomas de supressão.

Os efeitos da nefazodona na gestação ainda não são tão conhecidos como os dos ISRSs. Dessa forma, deve ser utilizada nesse período somente se seu benefício potencial para a mãe superar os riscos potenciais para o feto. Não se sabe se a nefazodona é excretada no leite materno em humanos, portanto deve ser usada com cuidado por lactantes. Sua dosagem deve ser reduzida em indivíduos com doença hepática grave, mas nenhum ajuste é necessário para pessoas com doença renal (Tab. 22.1).

TABELA 22.1
Reações adversas relatadas com o uso de nefazodona (300 a 600 mg diários)

Reação	Porcentagem (%)
Cefaleia	36
Boca seca	25
Sonolência	25
Náuseas	22
Tonturas	17
Constipação	14
Insônia	11
Fraqueza	11
Sensação de cabeça vazia	10
Visão turva	9
Dispepsia	9
Infecção	8
Confusão	7
Escotomas	7

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

A nefazodona não deve ser coadministrada com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Além disso, apresenta interações medicamentosas particulares com os triazolobenzodiazepínicos triazolam e alprazolam, pois inibe o citocromo P450 (CYP) 3A4. Podem ser desenvolvidos níveis potencialmente elevados de cada um desses medicamentos após a administração da nefazodona, enquanto os níveis dela, em geral, não são afetados. A dose do triazolam deve ser reduzida em 75%, e a do alprazolam, em 50%, quando administrados concomitantemente com nefazodona.

A nefazodona pode tornar o metabolismo da digoxina mais lento; por isso, os níveis da digoxina devem ser monitorados com cuidado em pessoas que usam ambos os medicamentos. Também reduz o metabolismo do haloperidol, de modo que a dose desse agente deve ser reduzida em pessoas que usam ambos os medicamentos. O acréscimo de nefazodona pode exacerbar os efeitos adversos do lítio.

Não há interferências laboratoriais conhecidas associadas à nefazodona.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

A nefazodona encontra-se disponível em comprimidos não sulcados de 50, 200 e 250 mg e em comprimidos sulcados de 100 e 150 mg. A dose inicial recomendada é de 100 mg duas vezes ao dia, mas 50 mg duas vezes ao dia podem ser mais bem tolerados, em especial por pessoas idosas. Para limitar o desenvolvimento de efeitos adversos, a dose deve ser aumentada gradativa e lentamente em acréscimos de 100 a 200 mg por dia, em intervalos não inferiores a uma semana. A dose ideal é de 300 a 600 mg por dia, dividida em duas administrações. Contudo, alguns estudos relatam que a nefazodona é eficaz quando usada uma vez ao dia, especialmente ao deitar. Pacientes geriátricos devem receber doses cerca de dois terços menores do que as doses não geriátricas habituais, com um máximo de 400 mg diários. De forma similar a outros antidepressivos, o benefício clínico da nefazodona, em geral, aparece após duas a quatro semanas de tratamento. Pacientes com síndrome pré-menstrual são tratadas com uma dosagem flexível de, em média, 250 mg por dia.

23

Agonistas dos receptores de opioides: metadona e buprenorfina

Os opioides mais comumente utilizados como droga de abuso incluem heroína, hidromorfona, codeína, meperidina, oxicodona e hidrocodona. Há bastante tempo, sabe-se que, após o uso regular e contínuo de opioides, pode-se desenvolver uma síndrome de dependência, que inclui uso mal-adaptativo, comprometimento funcional, sintomas de abstinência e tolerância. A prevalência do uso, abuso e dependência de opioides, principalmente dos que são prescritos, vem aumentando nos últimos anos. A dependência prolongada de opioides está associada a várias consequências negativas, como mortalidade precoce, aumento das frequências de hepatite, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doenças sexualmente transmissíveis e outras complicações de saúde, bem como envolvimento no sistema judiciário criminal.

Se um indivíduo for fisiologicamente dependente de opioides, sua interrupção ou diminuição da quantidade consumida causa, com frequência, o desenvolvimento de síndrome de abstinência de opioides. Em geral, os sinais e sintomas físicos dessa síndrome consistem em sudorese, piloereção, bocejos, rinorreia, espirros, lacrimejamento, dilatação das pupilas, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia, tremores, dores ou câibras musculares, agitação, humor disfórico, febre e perturbações do sono. Ainda que não seja considerada uma ameaça à vida, essa síndrome é muito desconfortável, tanto física quanto subjetivamente, de modo que os indivíduos continuam a usar opioides para evitar os sintomas de abstinência.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A metadona e a buprenorfina são absorvidas rapidamente pelo trato gastrintestinal (GI). O metabolismo hepático de primeira passagem afeta de forma significativa a biodisponibilidade de cada medicamento, mas de maneiras notavelmente diferentes.

Em relação à metadona, as enzimas hepáticas reduzem a biodisponibilidade de uma dose oral para cerca da metade, um efeito que é facilmente manejado com ajustes da dosagem.

Quanto à buprenorfina, o metabolismo hepático e intestinal de primeira passagem elimina quase completamente a biodisponibilidade oral. Quando utilizada na desintoxicação de opioides, a buprenorfina é administrada por via sublingual, tanto na formulação líquida quanto em comprimidos.

O pico de concentração da metadona oral no plasma é atingido dentro de 2 a 6 horas; a meia-vida no plasma, inicialmente, é de 4 a 6 horas em indivíduos iniciantes em opioides, e de 24 a 36 horas após dosagens estáveis de qualquer tipo de opioide. A metadona fica muito ligada às proteínas e distribui-se amplamente por todo o organismo, o que garante pouca variação pós-dose em concentrações plasmáticas com níveis estáveis.

A eliminação de uma dose sublingual de buprenorfina ocorre em duas fases: uma fase inicial, com meia-vida de 3 a 5 horas, e outra terminal, com meia-vida de mais de 24 horas. A buprenorfina dissocia-se lentamente de seu sítio de ligação ao receptor, o que permite um esquema de dosagem em dias alternados.

A metadona atua como agonista puro nos receptores μ de opioides e tem uma ação agonista ou antagonista mínima sobre os receptores κ ou δ de opioides. A buprenorfina é um agonista parcial dos receptores μ, um potente antagonista dos receptores κ e não é nem agonista nem antagonista dos receptores δ.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Metadona

A metadona é utilizada na desintoxicação a curto prazo (7 a 30 dias), na desintoxicação a longo prazo (até 180 dias) e na manutenção (tratamento além de 180 dias) de indivíduos dependentes de opioides. Para esses objetivos, ela só está disponível em clínicas autorizadas a desenvolver programas de tratamento de manutenção com metadona (MMTPs) e em hospitais e prisões. É um medicamento do Esquema II, ou seja, sua administração é estritamente controlada por leis e regulamentos federais específicos.*

A inclusão em um programa com metadona reduz o risco de morte em 70%; minimiza o uso ilícito de opioides e outras substâncias de abuso; inibe a atividade criminosa; mitiga o risco de doenças infecciosas de todos os tipos, principalmente infecção pelo HIV e pelas hepatites B e C; e, em mulheres grávidas, diminui o risco de morbidade e mortalidade fetal e neonatal. Um MMTP frequentemente dura toda a vida.

Alguns programas de tratamento da dependência de opioides utilizam um protocolo de desintoxicação escalonada, em que um dependente de heroína primeiro muda para o agonista forte metadona, depois para o agonista mais fraco buprenorfina e, por fim, para a manutenção com um antagonista dos receptores de opioides, como a naltrexona. Essa abordagem minimiza a ocorrência de efeitos da abstinência de opioides, que, se surgirem, são atenuados com clonidina. Contudo, a adesão ao tratamento com antagonistas dos receptores de opioides é fraca fora dos locais que utilizam de forma intensiva técnicas cognitivo-comportamentais. Em contraste, a não adesão ao tratamento de manutenção com metadona precipita sintomas de abstinência de opioides, que servem para reforçar a utilização da metadona e tornar menos essencial a terapia cognitivo-comportamental. Dessa forma, alguns indivíduos com prévia dependência de heroína, motivados e com integração social, são capazes de utilizar metadona por anos, sem a participação em um programa de apoio psicossocial.

Dados reunidos de muitos relatos indicam que a metadona é mais eficaz quando usada em doses acima de 60 mg por dia. Seus efeitos analgésicos são, por vezes, utilizados no tratamento da dor crônica, quando os agentes que causam menos dependência são ineficazes.

* N. de R. T.: No Brasil, a prescrição desse medicamento é regulada pelo Regime Especial de Controle (Portaria nº 344/98 – SUS/MS) da Anvisa/Ministério da Saúde. Exige-se notificação de receita A (amarela) para sua prescrição.

Gestação. A manutenção com metadona, combinada com serviços psicossociais eficientes e monitoramento obstétrico regular, melhora significativamente os resultados obstétricos e neonatais em mulheres dependentes de heroína. A inclusão de uma mulher grávida dependente de heroína nesses tratamentos de manutenção reduz o risco de desnutrição, infecção, parto prematuro, aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, descolamento de placenta e tromboflebite séptica.

O uso de metadona durante a gestação deve ser na menor dose eficaz, e sua retirada não deve ser tentada. Esse fármaco é metabolizado de forma mais rápida no terceiro trimestre, podendo necessitar de doses mais altas. Para evitar o pico de concentrações plasmáticas pós-dose potencialmente sedativo, a dose diária pode ser fornecida fracionada em duas administrações durante o terceiro trimestre. O tratamento com metadona não apresenta efeitos teratogênicos conhecidos.

Sintomas neonatais de abstinência de metadona. Sintomas de abstinência em recém-nascidos frequentemente incluem tremor, choro alto, aumento do tônus muscular e da atividade, sono e alimentação alterados, bocejos, perspiração e escoriações cutâneas. Também podem ocorrer convulsões, que necessitam de tratamento anticonvulsivante agressivo. Esses sintomas podem ter seu início postergado e prolongado em recém-nascidos, devido a seu metabolismo hepático imaturo. As mulheres que usam metadona são, às vezes, aconselhadas a iniciar a amamentação como forma suave de ir liberando seus bebês da dependência da substância, mas não devem amamentá-los enquanto ainda sob uso de metadona.

Buprenorfina

Os efeitos analgésicos da buprenorfina são usados, às vezes, no manejo da dor crônica, quando agentes que causam menos dependência são ineficazes. Uma vez que esse medicamento é um agonista parcial dos receptores μ e um fraco antagonista dos receptores κ, produz uma síndrome de abstinência mais leve, com margem mais ampla de segurança do que os compostos agonistas μ completos, geralmente usados no tratamento.

A buprenorfina tem um efeito máximo, além do qual os incrementos nas doses prolongam a duração de sua ação, sem que haja um aumento subsequente dos efeitos agonísticos. Por essa razão, tem um alto perfil de segurança clínica, com depressão respiratória limitada, diminuindo, portanto, a probabilidade de *overdose* letal. Todavia, é capaz de causar os efeitos colaterais típicos dos opioides, como sedação, náuseas e vômitos, constipação, tonturas, cefaleia e sudorese.

A fim de reduzir a probabilidade de abuso da buprenorfina por via intravenosa, esse medicamento tem sido combinado com o antagonista narcótico naloxona para a administração sublingual. Considerando que a naloxona é pouco absorvida pela via sublingual, quando essa combinação medicamentosa é administrada por tal rota, não há efeito algum da naloxona sobre a eficácia da buprenorfina. Se um indivíduo dependente de opioide injetar essa combinação medicamentosa, a naloxona precipita uma reação de abstinência, diminuindo, assim, a probabilidade do uso injetável ilícito da preparação sublingual.

Iniciar e estabilizar um paciente com buprenorfina é análogo a iniciar e estabilizar um indivíduo com metadona, exceto que, como um agonista parcial, a buprenorfina tem potencial para precipitar a abstinência em sujeitos que recentemente tenham feito uso de opioides agonistas completos. Desse modo, o paciente deve abster-se do uso de opioides de curta ação por 12 a 24 horas antes de iniciar o tratamento com buprenorfina e de opioides com ação de maior duração, como a metadona, por 24 a 48 horas ou mais. O médico deve avaliar clinicamente o paciente e determinar se ele está em abstinência leve a moderada de opioides, a partir da observação objetiva dos sinais de abstinência, antes de iniciar o tratamento com buprenorfina.

Na maioria dos casos, uma dose relativamente baixa de buprenorfina (2 a 4 mg) pode ser administrada, com incrementos em 1 a 2 horas, se os sinais de abstinência persistirem. O objetivo das primeiras 24 horas é suprimir os sinais e sintomas de abstinência, e a dose total de 24 horas para tanto pode variar de 2 a 16 mg no primeiro dia. Nos dias subsequentes, essa dose pode ser ajustada, sendo aumentada ou reduzida para resolver por completo a abstinência e, como ocorre com a metadona, eliminar a fissura e obter a tolerância adequada para impedir o reforço do uso de outros opioides e, por fim, a abstinência dessas substâncias, minimizando os efeitos colaterais. Estudos sobre variações de doses demonstraram que dosagens de 6 a 16 mg por dia de buprenorfina estão associadas a melhores resultados no tratamento, quando comparadas a doses menores (1 a 4 mg) desse medicamento. Às vezes, os pacientes parecem precisar de doses superiores a 16 mg por dia, ainda que não exista evidência de benefício algum de quantidades maiores que 32 mg diários. Para o tratamento de dependência de opioides, uma dose de aproximadamente 4 mg de buprenorfina sublingual é equivalente a uma dose diária de 40 mg de metadona por via oral. Também foi demonstrado que a administração diária, em dias alternados ou três vezes por semana, tem efeitos equivalentes na supressão de sintomas da abstinência de opioides em indivíduos dependentes. A preparação de comprimidos com a combinação de buprenorfina e naloxona é recomendada para a maioria dos propósitos clínicos, incluindo a indução e a manutenção do tratamento. A buprenorfina isolada deve ser usada somente em gestantes ou pacientes com história bem documentada de reação anafilática à naloxona.

Estão sendo pesquisadas formas mais modernas de liberação da buprenorfina, que incluem um emplastro transdérmico, uma injeção intramuscular com depósito (*depot*) de longa ação, que fornece níveis plasmáticos terapêuticos por algumas semanas, e implantes subcutâneos que podem proporcionar níveis terapêuticos no plasma por seis meses. Os dois últimos sistemas de liberação da buprenorfina podem evitar a necessidade da administração diária de medicamentos, ao mesmo tempo que praticamente eliminam o risco de não adesão ao tratamento.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais comuns dos agonistas dos receptores de opioides são sensação de cabeça vazia, tonturas, sedação, náuseas, constipação, vômitos, sudorese, aumento de peso, redução da libido, inibição do orgasmo e insônia ou perturbações do sono. Esses agonistas podem induzir tolerância, bem como produzir dependência fisiológica e psicológica. Outros efeitos adversos sobre o sistema nervoso central (SNC) incluem depressão, sedação, euforia, disforia, agitação e convulsões. Também foi relatado *delirium*, em casos raros. Efeitos adversos ocasionais não ligados

ao SNC envolvem edema periférico, retenção urinária, exantema, artralgias, boca seca, anorexia, espasmos das vias biliares, bradicardia, hipotensão, hipoventilação, síncope, atividade semelhante à do hormônio antidiurético, prurido, urticária e distúrbios visuais. Irregularidades menstruais são comuns, especialmente nos primeiros seis meses de utilização. Vários índices endócrinos anormais de laboratório, de pouca relevância clínica, também são observados.

A maioria das pessoas desenvolve tolerância aos efeitos farmacológicos adversos dos agonistas de opioides durante a manutenção a longo prazo, e relativamente poucos eventos adversos são experimentados após o período de indução.

Overdose

Os efeitos agudos da *overdose* de agonistas dos receptores de opioides incluem sedação, hipotensão, bradicardia, hipotermia, supressão respiratória, miose e redução da motilidade GI. Os efeitos graves envolvem coma, parada cardíaca, choque e morte. O risco de *overdose* é maior no estágio de indução do tratamento e em indivíduos com metabolismo lento dos medicamentos devido à insuficiência hepática preexistente. Há relatos de mortes causadas durante a primeira semana de indução por doses de metadona de 50 a 60 mg por dia.

O risco de *overdose* de buprenorfina parece ser mais baixo do que o de metadona. Contudo, mortes ocorreram devido à utilização da buprenorfina em combinação com benzodiazepínicos.

Sintomas de abstinência

A interrupção brusca da utilização da metadona desencadeia, em três a quatro dias, sintomas de abstinência que, em geral, atingem o pico de intensidade no sexto dia. Esses sintomas incluem fraqueza, ansiedade, anorexia, insônia, mal-estar epigástrico, cefaleia, sudorese e acessos de frio e calor. Geralmente, resolvem-se após duas semanas. Entretanto, é possível ocorrer uma síndrome atenuada de abstinência de metadona, que pode envolver inquietação e insônia.

Os sintomas de abstinência associados à buprenorfina são semelhantes, mas menos acentuados, do que os produzidos pela metadona. Em particular, a buprenorfina é, algumas vezes, utilizada para facilitar a transição da metadona para antagonistas dos receptores de opioides ou para a abstinência, em vista da reação relativamente leve associada à supressão da buprenorfina.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os agonistas dos receptores de opioides podem potencializar os efeitos depressores sobre o SNC de álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, outros opioides, antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs) de baixa potência, medicamentos tricíclicos e tetracíclicos e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). A carbamazepina, a fenitoína, os barbitúricos, a rifampicina e o consumo pesado e crônico de álcool podem induzir as enzimas hepáticas, que podem baixar as concentrações plasmáticas de metadona ou buptenorfina e, dessa fotma, precipitar sintomas de abstinência.

Os sintomas de abstinência aguda de opioides podem ser precipitados em indivíduos sob tratamento de manutenção com metadona que usarem antagonistas puros de receptores de opioides, como naltrexona, nalmefeno e naloxona; agonistas parciais, como buprenorfina; ou agonistas-antagonistas mistos, como pentazocina. Esses sintomas podem ser atenuados pela utilização de clonidina, um benzodiazepínico ou ambos.

A inibição competitiva do metabolismo da metadona ou da buprenorfina subsequente à utilização em curto prazo de álcool ou à administração de cimetidina, eritromicina, cetoconazol, fluoxetina, fluvoxamina, loratadina, quinidina ou alprazolam pode aumentar as concentrações plasmáticas ou prolongar a duração da ação da metadona ou da buprenorfina. Do mesmo modo, medicamentos que alcalinizem a urina podem reduzir a excreção da metadona.

A manutenção com metadona também pode aumentar as concentrações de desipramina e fluvoxamina no plasma. A utilização de metadona pode elevar as concentrações da zidovudina, aumentando a possibilidade de toxicidade em dosagens-padrão. Além disso, estudos *in vitro* de microssomos hepáticos humanos demonstraram a inibição competitiva da desmetilação da metadona por vários inibidores da protease, incluindo ritonavir, indinavir e saquinavir. A relevância clínica desses achados é desconhecida.

Interações medicamentosas fatais com IMAOs estão associadas ao uso dos opioides fentanil e meperidina, mas não com metadona ou buprenorfina.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

A metadona e a buprenorfina podem ser testadas separadamente em toxicologia de urina para serem distinguidas de outros opioides. Não há interferências laboratoriais conhecidas associadas a sua utilização.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Metadona

A metadona é fornecida em comprimidos dispersíveis sulcados de 5, 10 e 40 mg; em comprimidos tipo hóstia (*wafers*) sulcados de 40 mg; em soluções de 5 mg/5 mL, 10 mg/5 mL e 10 mg/mL; e em forma parenteral de 10 mg/mL. Nos programas de manutenção, em geral a metadona é dissolvida em água ou suco, e a administração da dose é observada diretamente, a fim de assegurar a adesão. Para indução da dessintoxicação de opioides, uma dose inicial de metadona de 15 a 20 mg, em geral, suprime a fissura e os sintomas de abstinência. Contudo, alguns pacientes podem necessitar de até 40 mg por dia em doses únicas ou divididas. Doses mais elevadas devem ser evitadas durante a indução do tratamento para reduzir o risco de toxicidade aguda por *overdose.*

A dose deve ser aumentada para, no mínimo, 70 mg por dia no decorrer de algumas semanas. A dose máxima, em geral, é de 120 mg diários, e quantidades

mais altas necessitam da aprovação prévia das agências reguladoras. Doses acima de 60 mg por dia estão associadas a abstinência muito mais completa do uso de opioides ilícitos do que aquelas abaixo de 60 mg.

A duração do tratamento não deve ser predeterminada, mas deve ter por base a resposta terapêutica e a avaliação de fatores psicossociais. Todos os estudos sobre programas de manutenção com metadona indicam que o tratamento a longo prazo (i.e., vários anos) é mais eficaz do que os programas a curto prazo (i.e., menos de um ano) para a prevenção da recidiva do abuso de opioides. Na prática, no entanto, apenas uma minoria dos programas é liberada pelas políticas de saúde ou pelas seguradoras ou planos de saúde para completar, pelo menos, seis meses de tratamento. Além disso, alguns programas, na verdade, encorajam a supressão da metadona em menos de seis meses após a indução. Essa abordagem é bastante inapropriada, porque mais de 80% dos indivíduos que interrompem o tratamento de manutenção com metadona acabam voltando ao uso de substâncias ilícitas nos dois anos subsequentes. Em programas que oferecem tratamento tanto de manutenção quanto de abstinência, a maioria dos participantes se inscreve no tratamento de manutenção.

Buprenorfina

A buprenorfina é fornecida em solução de 0,3 mg/mL em ampolas de 1 mL. As preparações de comprimidos sublinguais contendo apenas buprenorfina ou buprenorfina combinada com naloxona na razão de 4:1 são utilizadas para tratamento de manutenção de opioides. A buprenorfina não é empregada na desintoxicação de opioides a curto prazo. As doses de manutenção de 8 a 16 mg três vezes por semana reduzem efetivamente o uso da heroína. Os médicos, para que possam conduzir esse tratamento em seus consultórios particulares, devem ser treinados e certificados. Existem vários programas aprovados que fornecem esse treinamento nos Estados Unidos.

24

Antagonistas dos receptores de opioides: naltrexona, nalmefeno e naloxona

A naltrexona, um agente antagonista de opioides, foi sintetizada em 1965 e provou ser mais vantajosa do que antagonistas de opioides mais antigos, como a ciclazocina, a nalorfina e a naloxona. Especificamente, a naltrexona tinha meia-vida relativamente longa, era eficaz por via oral, não estava associada a disforia e podia ser administrada uma vez ao dia. Enquanto os antagonistas de narcóticos mais antigos – principalmente a naloxona – eram usados para reduzir a *overdose* de narcóticos, as características da naltrexona tornaram-na adequada para a prevenção de recidivas no uso de opiatos por indivíduos já desintoxicados. Desde então, a naltrexona foi testada para tratamento de um amplo espectro de psicopatologias, incluindo os transtornos da alimentação, o transtorno autista, o comportamento automutilante, a dependência de cocaína, o jogo patológico (transtorno do controle dos impulsos) e os transtornos relacionados ao uso de álcool. Por sinal, a naltrexona foi aprovada para o tratamento da dependência de álcool em 1994. Encontram-se também disponíveis várias formulações genéricas desse medicamento. Em 2006, foi aprovada uma suspensão de liberação estendida de naltrexona, injetável uma vez por mês.

O nalmefeno* está indicado para a reversão completa ou parcial dos efeitos das substâncias opioides e o manejo de *overdose* conhecida ou suspeitada. Em alguns países, mas não nos Estados Unidos, encontra-se disponível uma formulação oral do nalmefeno.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os antagonistas orais dos receptores de opioides são rapidamente absorvidos pelo trato gastrintestinal (GI), mas devido a seu metabolismo de primeira passagem pelo fígado, apenas 60% de uma dose de naltrexona e 40 a 50% de uma dose de nalmefeno atingem a circulação sistêmica em sua forma inalterada. O pico de concentração da naltrexona e de seu metabólito ativo, o 6-β-naltrexol, é atingido dentro de 1 hora após a ingestão. A meia-vida da naltrexona é de 1 a 3 horas, e a do 6-β-naltrexol, de 13 horas. O pico de concentração do nalmefeno é obtido em cerca de 1 a 2 horas, e sua meia-vida é de 8 a 10 horas. Clinicamente, uma única dose de naltrexona bloqueia de modo efetivo os efeitos de recompensa dos opioides por 72 horas. Traços do 6-β-naltrexol podem persistir por até 125 horas após uma única dose.

A naltrexona e o nalmefeno são antagonistas competitivos dos receptores de opioides. A compreensão da farmacologia desses receptores pode explicar a diferença de efeitos adversos causados pela naltrexona e pelo nalmefeno. Os receprores de

* N. de R. T.: Não disponível no Brasil.

opioides no organismo são classificados farmacologicamente como tipos μ, κ ou δ. Pensa-se que a ativação dos receptores κ e δ reforça centralmente o consumo de opioides e álcool, enquanto a ativação dos receptores μ está mais intimamente associada a efeitos antieméticos centrais e periféricos. Visto que a naltrexona é um antagonista relativamente fraco dos receptores κ e δ e um potente antagonista dos receptores μ, as doses de naltrexona que reduzem de modo efetivo o consumo de opioides e álcool também bloqueiam fortemente os receptores μ, portanto podem causar náuseas. O nalmefeno, em contraste, é um antagonista igualmente potente dos três tipos de receptores de opioides, e suas doses que reduzem com eficácia o consumo de opioides e álcool não apresentam um efeito particularmente notável sobre os receptores μ. Assim, o nalmefeno está clinicamente associado a poucos efeitos GI adversos.

A naloxona tem a maior afinidade pelo receptor μ, mas é um antagonista competitivo dos receptores μ, κ e δ.

Enquanto os efeitos dos antagonistas dos receptores de opioides sobre o uso de tais subtâncias são facilmente compreendidos em termos de inibição competitiva dos receptores de opioides, a ação desses antagonistas sobre a dependência de álcool é menos direta e provavelmente esteja relacionada ao fato de que o desejo de álcool e os efeitos de seu consumo parecem ser regulados por vários sistemas de neurotransmissores, tanto opioides quanto não opioides.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A combinação de um programa cognitivo-comportamental com a utilização de antagonistas dos receptores de opioides tem mais sucesso do que o emprego de cada uma dessas abordagens em separado. A naloxona é usada como um teste para garantir que o paciente esteja livre de opioides antes da implantação do tratamento com naltrexona (ver teste de provocação com a naloxona na página 211).

Dependência de opioides

Os pacientes em programas de desintoxicação são, em geral, desintoxicados dos agonistas de opioides potentes, como a heroína, ao longo de um período de dias a semanas, durante o qual os efeitos adrenérgicos de abstinência são tratados, se necessário, com clonidina. Por vezes, é utilizado um protocolo progressivo em que os agonistas mais potentes são gradativamente substituídos por agonistas mais fracos, seguidos por agonistas-antagonistas mistos e, finalmente, por antagonistas puros. Por exemplo, um indivíduo que abusa de heroína, um agonista forte, deve mudar inicialmente para um agonista mais fraco, como a metadona, a seguir, para um agonista parcial, como a buprenorfina ou o acetato de levometadil – geralmente denominado LAAM – e, enfim, após um período de depuração de 7 a 10 dias, para um antagonista puro, como a naltrexona ou o nalmefeno. Contudo, mesmo com a desintoxicação gradativa, algumas pessoas continuam a experimentar efeitos adversos leves ou sintomas de abstinência de opioides nas primeiras semanas de tratamento com naltrexona.

À medida que a potência do agonista do receptor de opioide diminui, o mesmo ocorre com as consequências adversas da descontinuação da substância. Portanto, já que não há barreiras farmacológicas à interrupção dos antagonistas puros de receptores de opioides, o ambiente social e a intervenção cognitivo-comportamental frequente tornam-se fatores extremamente importantes no apoio à manutenção da abstinência de opioides. Devido à presença de sintomas adversos mal tolerados, a maioria das pessoas que não participam de um programa cognitivo-comportamental simultâneo deixa de usar os antagonistas dos receptores de opioides dentro de três meses. A adesão à administração de um regime com esses antagonistas também pode ser aumentada por meio da inclusão em um bom programa de grupos de apoio.

A adesão ao medicamento deve ser o foco central do tratamento. Se um indivíduo com história de dependência de opioides interrompe o uso de um antagonista puro de receptores de opioides, o risco de recidiva é consideravelmente alto, porque a reintrodução de um agonista opioide potente gera uma euforia subjetiva muito gratificante. Em contraste, os pacientes que aderem ao medicamento não desenvolvem tolerância aos benefícios terapêuticos da naltrexona, mesmo se administrada de forma contínua por um ano ou mais. Os indivíduos podem passar por várias recidivas e remissões antes de conseguir abstinência a longo prazo.

As pessoas que usam antagonistas dos receptores de opioides também devem ser avisadas de que doses suficientemente altas de agonistas de opioides podem superar o antagonismo dos receptores da naltrexona ou do nalmefeno, o que pode levar a níveis perigosos e imprevisíveis de ativação destes (ver Precauções e reações adversas).

Desintoxicação rápida

Para evitar o período de 7 a 10 dias de abstinência de opioides, geralmente recomendado antes da utilização de antagonistas dos receptores de opioides, foram desenvolvidos protocolos de desintoxicação rápida. A administração contínua de clonidina como auxiliar – para reduzir os sintomas adrenérgicos de abstinência – e benzodiazepínicos, como oxazepam – para minimizar os espasmos musculares e a insônia –, pode permitir a utilização de antagonistas orais dos receptores de opioides no primeiro dia da interrupção do uso da substância. Dessa forma, a desintoxicação pode ser completada dentro de 48 a 72 horas, momento em que é iniciada a manutenção com antagonistas dos receptores de opioides. No primeiro dia, o paciente pode experimentar sintomas moderadamente graves de abstinência que diminuem logo a seguir.

Devido aos efeitos hipotensores potenciais da clonidina, a pressão arterial (PA) das pessoas submetidas à desintoxicação rápida deve ser monitorada estritamente nas primeiras 8 horas. Os locais de desintoxicação rápida de pacientes ambulatoriais devem, portanto, estar adequadamente preparados para a administração de cuidados de emergência.

A principal vantagem da desintoxicação rápida é que a transição do abuso de opioides para o tratamento de manutenção ocorre em dois a três dias. A realização da desintoxicação no prazo mais curto possível minimiza o risco de que a pessoa apresente recidiva durante o protocolo de desintoxicação.

Dependência de álcool

Os antagonistas dos receptores de opioides também são utilizados como auxiliares em programas cognitivo-comportamentais para o tratamento da dependência de álcool. Esses antagonistas reduzem a fissura e o consumo de álcool, bem como atenuam a gravidade das recidivas. O risco de recaída no consumo acentuado de álcool atribuível a um programa cognitivo-comportamental efetivo isolado pode ser reduzido pela metade com a utilização concomitante de antagonistas dos receptores de opioides.

O agente mais moderno, o nalmefeno, tem várias vantagens farmacológicas e clínicas potenciais sobre seu antecessor, a naltrexona, para o tratamento da dependência de álcool. Enquanto a naltrexona pode causar elevações reversíveis das transaminases em pessoas que usam doses de 300 mg por dia (que é seis vezes a quantidade recomendada para o tratamento da dependência de álcool e opioides [50 mg diários]), o nalmefeno não tem sido associado a qualquer hepatotoxicidade. Doses com eficácia clínica de naltrexona são interrompidas por 10 a 15% das pessoas devido aos efeitos adversos, com mais frequência náuseas. Em contraste, a interrupção do nalmefeno por causa de efeitos adversos na dose clinicamente eficaz de 20 mg por dia é rara, e está na faixa de 10% em doses excessivas (i.e., 80 mg diários). Em vista desse perfil farmacocinético, determinada dose de nalmefeno também pode produzir um efeito antagônico a opioides mais persistente do que a naltrexona.

A eficácia de antagonistas dos receptores de opioides na redução da fissura pelo álcool pode ser potencializada com um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), embora dados de ensaios maiores sejam necessários para avaliar esse possível efeito sinérgico de forma mais completa.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Visto que os antagonistas dos receptores de opioides são utilizados para manter um estado livre de substâncias após a desintoxicação de opioides, deve-se ter muito cuidado para garantir que transcorra um período adequado de depuração – no mínimo cinco dias para um opioide de curta duração, como a heroína, e pelo menos 10 dias para opioides de ação mais prolongada, como a metadona – após a última dose de opioides e antes que a primeira dose de antagonistas dos receptores de opioides seja usada. A condição de abstinência de opioides deve ser determinada por autorrelato e exames toxicológicos de urina. Se persistir alguma dúvida sobre a permanência de opioides no organismo, apesar de um resultado negativo nos exames de urina, deve-se, então, realizar um teste de provocação com a naloxona. Esse teste é usado porque seu antagonismo com opioides dura menos de 1 hora, enquanto o da naltrexona e o do nalmefeno podem persistir por mais de 24 horas. Desse modo, quaisquer efeitos de abstinência desencadeados pela naloxona são de duração relativamente curta (ver Dosagem e diretrizes clínicas, a seguir). Os sintomas de abstinência aguda de opioides incluem fissura pela substância, sensação de mudança de temperatura, dores musculoesqueléticas e mal-estar GI. Os sinais de abstinência de opioides envolvem confusão, sonolência, vômitos e diarreia. A naltrexona e o nalmefeno não devem ser usados se a infusão de naloxona causar qualquer sinal de abstinência de opioides, exceto como parte de um protocolo de desintoxicação rápida supervisionado.

Um conjunto de efeitos adversos, semelhantes a uma síndrome mínima de abstinência, tende a afetar até 10% dos indivíduos que utilizam antagonistas dos receptores de opioides. Até 15% dos pacientes que utilizam naltrexona podem experimentar dor abdominal, cãibras, náuseas e vômitos, que podem ser limitados com a redução transitória da dose pela metade ou pela alteração da hora de sua administração. Efeitos adversos sobre o sistema nervoso central (SNC), experimentados por até 10% dos indivíduos, incluem cefaleia, falta de energia, insônia, ansiedade e nervosismo. Dores articulares e musculares podem ocorrer em até 10% dos pacientes, assim como exantemas.

A naltrexona pode causar toxicidade hepática relacionada a doses acima de 50 mg por dia: 20% das pessoas que usam 300 mg por dia podem experimentar concentrações de aminotransferases séricas 3 a 19 vezes acima do limite normal. O dano hepatocelular da naltrexona parece ser mais um efeito tóxico dose-dependente do que uma reação idiossincrática. Nas doses menores necessárias para o antagonismo efetivo de opioides, geralmente não é observado dano hepatocelular. Contudo, doses tão baixas quanto 50 mg por dia podem ser tóxicas para o fígado em indivíduos com doença hepática subjacente, tais como cirrose causada por abuso crônico de álcool. As concentrações séricas das aminotransferases devem ser monitoradas mensalmente nos primeiros seis meses do tratamento com naltrexona e, a seguir, com base em suspeita clínica. A concentração das enzimas hepáticas, em geral, retorna ao normal após a interrupção do tratamento com naltrexona.

Se for necessária analgesia enquanto a dose de um antagonista dos receptores de opioides estiver farmacologicamente ativa, os agonistas de opioides devem ser evitados em favor dos benzodiazepínicos ou outros analgésicos não opioides. As pessoas que usam antagonistas dos receptores de opioides devem ser informadas de que doses baixas de opioides não apresentam efeito algum, mas que quantidades mais altas podem superar o bloqueio de receptores e produzir subitamente sintomas de *overdose* grave, com sedação que pode progredir para coma ou morte. A utilização de antagonistas dos receptores de opioides está contraindicada em pessoas sob uso de agonistas de opioides; pequenas quantidades deles podem estar presentes em preparações antieméticas ou antitussígenas de venda livre. Esses agentes também são contraindicados para pessoas com hepatite aguda ou insuficiência hepática e para as que são hipersensíveis a esses medicamentos.

Visto que a naltrexona é transportada pela placenta, os antagonistas dos receptores de opioides só devem ser usados por gestantes se o benefício superar os riscos potenciais para o feto. Não se sabe se esses antagonistas passam para o leite materno.

Os antagonistas dos receptores de opioides são medicamentos relativamente seguros, e sua ingestão em doses elevadas deve ser tratada com medidas de manutenção combinadas com esforço para reduzir a absorção GI.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Várias interações medicamentosas envolvendo os antagonistas dos receptores de opioides foram discutidas anteriormente, inclusive as interações de agonistas de

opioides associados ao abuso de substâncias, bem como com os antieméticos e os antitussígenos. Devido a seu extenso metabolismo hepático, a naltrexona pode afetar ou ser afetada por medicamentos que influenciam os níveis de enzimas hepáticas. Entretanto, não é conhecida a relevância clínica dessas interações potenciais.

Um medicamento com potencial hepatotóxico e que é utilizado em alguns casos com antagonistas dos receptores de opioides é o dissulfiram. Embora não tenham sido observados efeitos adversos, o monitoramento laboratorial frequente é necessário quando se considera esse tratamento em combinação. Há relatos de que os antagonistas dos receptores de opioides potencializam a sedação associada à utilização da tioridazina, uma interação que provavelmente também se aplica a todos os antagonistas dos receptores de dopamina de baixa potência.

O nalmefeno intravenoso tem sido aplicado depois de benzodiazepínicos, anestésicos inalantes, relaxantes musculares e antagonistas desses relaxantes administrados em associação a anestésicos gerais sem quaisquer reações adversas. Deve-se cuidar especialmente quando o paciente está usando flumazenil e nalmefeno juntos, pois foi demonstrado, em estudos pré-clínicos, que esses agentes induzem convulsões.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Podem ocorrer resultados falso-positivos de opiatos na urina com o uso de testes menos específicos, como a técnica de imunoensaio enzimático de multiplicação (EMIT), uma vez que a naltrexona e o nalmefeno são derivados da oximorfona. Os métodos de cromatografia de camada fina, gasosa, líquida e líquida de alta eficiência, usados para a detecção de opiatos na urina, não sofrem interferência da naltrexona.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Para evitar a possibilidade de precipitar uma síndrome aguda de abstinência de opioides, vários passos devem ser seguidos a fim de assegurar que o indivíduo esteja livre de opioides. Em um ambiente de desintoxicação supervisionado, é necessário o intervalo de pelo menos cinco dias após a última dose de opioides de curta ação, como heroína, hidromorfona, meperidina ou morfina, e pelo menos 10 dias após a última dose de opioides de mais longa ação, como a metadona, para iniciar a utilização de antagonistas dos receptores de opioides. Períodos mais curtos sem opioides têm sido usados em protocolos de desintoxicação rápida. Para confirmar que a desintoxicação de opioides está completa, os exames toxicológicos de urina devem demonstrar ausência de metabólitos de opioides. Contudo, um indivíduo pode ter um resultado negativo no teste de urina para opioides e ainda estar fisicamente dependente deles e, dessa forma, suscetível aos efeitos de abstinência induzidos por um antagonista de opioides. Portanto, mesmo que o resultado do exame de urina seja negativo, é recomendado o teste de provocação com naloxona, a menos que um período adequado de abstinência possa ser seguramente confirmado por observadores (Tab. 24.1).

TABELA 24.1
Teste de provocação com naloxona

O teste de provocação com naloxona não deve ser realizado em um paciente que exiba sinais ou sintomas clínicos de abstinência de opioides, ou cuja urina contenha opioides. Este teste pode ser administrado tanto por via intravenosa (IV) quanto subcutânea.

Provocação IV. Após uma avaliação apropriada do paciente, 0,8 mg de naloxona deve ser aspirado para uma seringa estéril. Deve ser injetado 0,2 mg, e, com a agulha ainda na veia, o paciente deve ser observado por 30 segundos para sinais ou sintomas de abstinência. Se não há evidência de abstinência, o 0,6 mg restante de naloxona deve ser injetado, mantendo o paciente em observação por 20 minutos adicionais para sinais e sintomas de abstinência.

Provocação subcutânea. Administrar 0,8 mg e manter o paciente em observação quanto a sinais e sintomas de abstinência por 20 minutos.

Condições e técnica para a observação do paciente. Durante o período apropriado de observação, os sinais vitais do paciente devem ser controlados, e os sinais de abstinência, monitorados. É importante também questionar o paciente cuidadosamente. Os sinais e sintomas de abstinência de opioides incluem, mas não se limitam a:

Sinais de abstinência: congestão ou coriza nasal, lacrimejamento, bocejos, sudorese, tremor, vômitos ou piloereção.

Sintomas de abstinência: sensação de mudança de temperatura, dores nas articulações, nos ossos ou nos músculos; câibras abdominais e formigamento (sensação de insetos arrastando-se sob a pele).

Interpretação da provocação. Advertência: O desencadeamento dos sinais e sintomas enumerados indica um risco potencial para o indivíduo, e a naltrexona não deve ser administrada. Se nenhum sinal ou sintoma de abstinência é observado ou relatado, a naltrexona pode ser administrada. Se o observador tiver alguma suspeita de que o paciente não esteja livre de opioides ou de que se encontre em abstinência, a naltrexona deve ser suspensa por 24 horas, e a provocação, repetida.

A dose inicial de naltrexona para o tratamento de dependência de opioides ou álcool é de 50 mg por dia, devendo ser atingida gradualmente, mesmo quando o teste de provocação com naloxona for negativo. Diversas autoridades iniciam com 5, 10, 12,5 ou 25 mg e aumentam gradativamente até a dose de 50 mg em um período que varia de 1 hora a duas semanas, monitorando de forma constante evidências de abstinência de opioides. Quando a dose diária de 50 mg estiver bem tolerada, pode ser distribuída como média na semana, sendo administrados 100 mg em dias alternados ou 150 mg a cada três dias. Esses esquemas podem aumentar a adesão. A dose terapêutica correspondente do nalmefeno é de 20 mg por dia, divididos em duas doses iguais. O aumento gradativo do nalmefeno até essa dose diária é provavelmente uma estratégia prudente, embora os dados clínicos sobre planos de dosagem desse agente ainda não estejam disponíveis.

Para maximizar a adesão, recomenda-se que a ingestão de cada dose seja observada diretamente, tanto na unidade de terapia como por membros da família, e que testes aleatórios de urina para antagonistas dos receptores de opioides e seus metabólitos, bem como para etanol ou metabólitos de opioides, sejam realizados. A utilização dos antagonistas dos receptores de opioides deve ser mantida até que o indivíduo não seja mais considerado psicologicamente em risco de recidiva no abuso de opioides ou álcool. Isso, em geral, leva, pelo menos, seis meses, mas pode requerer mais tempo, particularmente se houver estresse externo.

Desintoxicação rápida

A desintoxicação rápida foi padronizada mediante uso da naltrexona, embora seja esperado que o nalmefeno tenha igual eficácia com menos efeitos adversos. Nos protocolos de desintoxicação rápida, o dependente interrompe abruptamente o uso de opioides e inicia o primeiro dia livre deles usando 0,2 mg de clonidina por via oral a cada 2 horas, por nove doses, até a dosagem máxima de 1,8 mg. Durante esse tempo, a PA é monitorada a cada 30 a 60 minutos pelas primeiras 8 horas. A naltrexona, 12,5 mg, é administrada 1 a 3 horas após a primeira dose de clonidina. Para reduzir as câibras musculares e a insônia posterior, um benzodiazepínico de curta ação, como o oxazepam, 30 a 60 mg, é administrado simultaneamente com a primeira dose de clonidina, sendo metade da dose inicial fornecida a cada 4 a 6 horas, se necessário. A dose máxima diária de oxazepam não deve exceder 180 mg. O indivíduo que se submete à desintoxicação rápida deve ser levado para casa por um acompanhante confiável. No segundo dia, doses semelhantes de clonidina e do benzodiazepínico são administradas, mas uma dose única de 25 mg de naltrexona é fornecida pela manhã. Os pacientes relativamente assintomáticos podem retornar para casa após 3 ou 4 horas. A administração da dose diária de manutenção de 50 mg de naltrexona é iniciada no terceiro dia, sendo que as doses de clonidina e do benzodiazepínico são retiradas gradativamente em cerca de 5 a 10 dias.

25

Inibidores da fosfodiesterase-5

Os inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5), como o sildenafil, que foi desenvolvido em 1998, revolucionaram o tratamento da principal disfunção sexual que afeta os homens – o transtorno erétil masculino. Desde então, dois congêneres surgiram no mercado – o vardenafil e o tadalafil. Todos têm uma forma semelhante de ação e mudaram a expectativa das pessoas quanto ao desempenho sexual. Embora indicados exclusivamente para o tratamento da disfunção erétil masculina, há evidência empírica de sua eficácia em mulheres. Também têm sido usados inapropriadamente como substâncias recreativas, devido à crença de que melhoram o desempenho sexual. Esses medicamentos já foram utilizados por mais de 20 milhões de homens, se não mais, em todo o mundo.

O desenvolvimento do sildenafil forneceu importantes informações sobre a fisiologia da ereção. A estimulação sexual causa a liberação do neurotransmissor óxido nítrico (NO), que aumenta a síntese de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), causando um leve relaxamento muscular no corpo cavernoso do pênis, o que permite que o sangue flua para esse órgão, promovendo turgidez e tumescência. A concentração do GMPc é regulada pela enzima PDE-5, que, quando inibida, permite o aumento do GMPc e, consequentemente, o reforço da função erétil. Uma vez que é necessária a estimulação sexual para causar a liberação de NO, os inibidores da PDE-5 não mostram efeito algum quando não há essa estimulação, um aspecto importante a frisar no fornecimento de informações aos pacientes sobre a utilização do medicamento. Os congêneres vardenafil e tadalafil funcionam do mesmo modo, inibindo a PDE-5, com o consequente aumento no GMPc e reforço dos efeitos vasodilatadores do NO. Por essa razão, esses medicamentos são, às vezes, referidos como potencializadores do NO.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Esses três medicamentos são absorvidos muito rapidamente pelo trato gastrintestinal (GI), atingindo as concentrações plasmáticas máximas em 30 a 120 minutos (em média, 60 minutos) em jejum. Devido a sua condição lipofílica, a ingestão concomitante de refeições com alto teor de gordura atrasa a taxa de absorção em cerca de 60 minutos e reduz o pico da concentração em 25%. Esses agentes são metabolizados sobretudo pelo sistema do citocromo 450 (CYP) 3A4, o que pode levar a interações medicamentosas clinicamente significativas, nem todas documentadas. A excreção de 80% da dose ocorre pelas fezes, e outros 13% são eliminados pela urina. A eliminação fica reduzida em pessoas acima dos 65 anos, resultando em concentrações plasmáticas 40% mais altas do que em indivíduos de 18 a 45 anos de idade. A eliminação também sofre redução na presença de insuficiência renal ou hepática grave.

As meias-vidas médias do sildenafil e do vardenafil são de 3 a 4 horas, e a do tadalafil é de cerca de 18 horas. O tadalafil pode ser detectado na corrente sanguínea cinco dias após sua ingestão e, em virtude de sua meia-vida longa, tem sido comercializado como eficaz por até 36 horas – a denominada "pílula do fim de semana". Os efeitos do sildenafil iniciam em torno de 30 minutos após sua ingestão com o estômago vazio; o tadalafil e o vardenafil começam a agir um pouco mais rapidamente.

O médico deve estar ciente da importante informação clínica de que esses medicamentos não criam uma ereção por si só. Mais exatamente, o estado mental de excitação sexual causado por uma estimulação erótica deve primeiro levar os nervos do pênis à atividade que libera o NO no corpo cavernoso, desencadeando a cascata erétil, com a ereção resultante sendo prolongada pelos potencializadores do NO. Dessa forma, é possível que se tire vantagem completa de um estímulo sexualmente excitante, mas o medicamento não é substituto para a estimulação preliminar e a excitação emocional.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

As disfunções eréteis têm sido tradicionalmente classificadas como orgânicas, psicogênicas ou mistas. Nos últimos 20 anos, o ponto de vista predominante da causa da disfunção erétil mudou de causas psicológicas para orgânicas. Estas últimas incluem diabetes melito, hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, doença vascular periférica, lesões pélvicas ou da medula espinal, cirurgia abdominal e pélvica (especialmente da próstata), esclerose múltipla, neuropatia periférica e doença de Parkinson. A disfunção erétil é frequentemente induzida por álcool, nicotina e outras substâncias de abuso e medicamentos prescritos.

Esses medicamentos são eficazes independentemente da gravidade básica da disfunção erétil, da raça ou da idade. Entre os que respondem ao sildenafil estão homens com doença arterial coronariana, hipertensão, outras cardiopatias, doença vascular periférica, diabetes melito, depressão, cirurgia para enxerto de *bypass* de artéria coronária, prostatectomia radical, ressecção transuretral da próstata, espinha bífida e lesão da medula espinal, bem como pessoas em uso de antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos e diuréticos. Contudo, a taxa de resposta é variável.

Há relatos de que o sildenafil reverte a falta de orgasmo induzida pelos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) em homens. Há relatos empíricos sobre o sildenafil ter efeito terapêutico também na inibição sexual de mulheres.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

O efeito adverso potencial mais importante associado à utilização desses medicamentos é o infarto agudo do miocárdio (IAM). A U.S. Food and Drug Administration (FDA) fez distinção entre o risco de IAM devido diretamente a esses medicamentos e aquele causado por condições subjacentes, como hipertensão, doença cardíaca aterosclerótica, diabetes melito e outras patologias aterogênicas. A FDA concluiu que, quando utilizado de acordo com a bula aprovada, esses medicamentos por si só não acarretam aumento do risco de morte. Contudo, há um acréscimo da demanda de oxigênio e estresse imposto ao músculo cardíaco pela relação sexual. Portanto, a perfusão coronariana pode estar gravemente comprometida, e, por conseguinte, pode ocorrer insuficiência cardíaca. Por essa razão, qualquer pessoa com história de IAM, acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência renal, hipertensão ou diabetes melito e qualquer indivíduo acima de 70 anos de idade deve discutir os planos de utilização desses medicamentos com um clínico ou um cardiologista. A avaliação cardíaca deve enfocar especificamente a tolerância ao exercício e a utilização de nitratos.

O uso dos inibidores da PDE-5 está contraindicado em pessoas sob uso de nitratos orgânicos em qualquer forma, inclusive o nitrato de amila (*poppers*), uma substância de abuso popular utilizada por homens homossexuais para aumentar a intensidade do orgasmo, o qual, aliás, não deve ser usado com quaisquer dos medicamentos que reforçam a ereção. A combinação de nitratos orgânicos com inibidores da PDE-5 pode causar queda precipitada da pressão arterial (PA) e reduzir a perfusão coronariana a ponto de desencadear IAM e morte.

Os efeitos colaterais são dose-dependentes, ocorrendo em taxas mais elevadas com dosagens mais altas. Os mais comuns são cefaleia, rubor e dor no estômago. Outros eventos adversos menos comuns incluem congestão nasal, infecção do trato urinário, visão anormal (matiz colorido [geralmente azul], aumento da sensibilidade à luz ou visão turva), diarreia, tonturas e exantema. Nenhum caso de priapismo foi relatado nos ensaios pré-comercialização. Medidas de suporte estão indicadas em caso de *overdose*. O tadalafil foi associado a dor nas costas e nos músculos em cerca de 10% dos pacientes.

Recentemente, houve 50 relatos e 14 casos comprovados de uma condição grave nos homens que usam o sildenafil: a neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, ou seja, um distúrbio ocular que causa restrição do fluxo sanguíneo para o nervo óptico, podendo resultar em perda permanente da visão. Os primeiros sintomas surgem nas 24 horas posteriores ao uso de sildenafil e consistem em visão turva e algum grau de perda visual. A incidência desse efeito é muito rara: 1 indivíduo em 1 milhão. Nos casos relatados, muitos pacientes tinham problemas oculares preexistentes que podem ter aumentado o risco da neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, e vários apresentavam história de cardiopatia e diabetes, o que pode indicar a vulnerabilidade desses homens para danos endoteliais.

Além dos problemas visuais, em 2010, uma advertência quanto a uma possível perda auditiva foi relatada com base em 29 incidentes desse problema, ocorridos desde a introdução desses medicamentos. A perda auditiva geralmente ocorre dentro de horas ou dias de uso do medicamento e, em alguns casos, é unilateral e temporária.

Não há dados disponíveis sobre os efeitos no crescimento e desenvolvimento fetal humano, nem sobre o desenvolvimento ou as modificações morfológicas ou funcionais dos testículos. Contudo, como esses medicamentos não são considerados um tratamento essencial, não devem ser utilizados durante a gestação.

TRATAMENTO DE PRIAPISMO

A fenilefrina é o medicamento de escolha e tratamento de primeira linha do priapismo, por ter efeitos α-agonistas praticamente puros e mínima atividade β. No priapismo de curto prazo (menos de 6 horas), especialmente no que é induzido por medicamentos, pode ser aplicada uma injeção intracavernosa de fenilefrina para desfazer a intumescência. O conteúdo de uma ampola de fenilefrina (1 mL/1.000 μg) deve ser diluído com 9 mL adicionais de solução salina normal. Por meio de uma agulha de calibre 29, devem ser injetados 0,3 a 0,5 mL dessa mistura nos corpos cavernosos do pênis, com 10 a 15 minutos entre as injeções. Os sinais vitais devem ser monitorados, devendo-se aplicar compressão na área da injeção para evitar a formação de hematomas.

A fenilefrina também pode ser administrada por via oral, 10 a 20 mg a cada 4 horas, se necessário, mas talvez não seja tão eficaz ou não atue tão rapidamente como a via injetável.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A rota principal do metabolismo da PDE-5 se dá por meio da CYP 3A4, e a rota menor, pela CYP 2C9. Portanto, os indutores ou inibidores dessas enzimas afetam a concentração plasmática e a meia-vida do sildenafil. Por exemplo, 800 mg de cimetidina, um inibidor não específico da CYP, aumentam as concentrações plasmáticas do sildenafil em 56%, e a eritromicina, em 182%. Outros inibidores mais fortes da CYP 3A4 incluem cetoconazol, itraconazol e mibefradil. Em contraste, a rifampicina, um indutor da CYP 3A4, reduz as concentrações plasmáticas do sildenafil.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Não há interferências laboratoriais descritas.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

O sildenafil encontra-se disponível em comprimidos de 25, 50 e 100 mg. A dose recomendada é de 50 mg por via oral 1 hora antes da relação sexual. Entretanto, esse medicamento pode levar 30 minutos para agir. A duração do efeito é, em geral, de 4 horas, mas em homens jovens sadios pode persistir por 8 a 12 horas. Com base na eficácia e nos efeitos adversos, a dose deve ser ajustada entre 25 e 100 mg. O sildenafil é recomendado para uso não mais do que uma vez por dia. As diretrizes de dosagem para mulheres, uma utilização não aprovada (*off label*), são as mesmas dos homens.

Concentrações plasmáticas aumentadas do sildenafil podem ocorrer em pessoas acima de 65 anos de idade, com cirrose ou comprometimento renal grave ou que utilizam inibidores da CYP 3A4. Nessas circunstâncias, a dose inicial deve ser de 25 mg.

Uma formulação de sildenafil em *spray* nasal, que começa a agir 5 a 15 minutos após administração, está sendo testada. Essa formulação é altamente solúvel na água, sendo absorvida de modo rápido e direto na corrente sanguínea, permitindo, assim, maior facilidade de utilização.

O vardenafil é fornecido em comprimidos de 2,5, 5, 10 e 20 mg. A dose inicial, em geral, é de 10 mg, ingerida com ou sem alimentos 1 hora antes da atividade sexual. Essa dose pode ser aumentada até o máximo de 20 mg ou reduzida até 5 mg, dependendo da eficácia e dos efeitos colaterais. A frequência máxima de doses é uma vez ao dia. Como acontece com o sildenafil, as doses podem necessitar de ajustes em pacientes com comprometimento hepático ou que fazem uso de certos inibidores da CYP 3A4.

O tadalafil está disponível em comprimidos de 2,5, 5 ou 20 mg para administração por via oral. A dose recomendada é de 10 mg antes da atividade sexual, podendo ser aumentada até 20 mg ou reduzida a 5 mg, dependendo da eficácia e dos efeitos colaterais. Devido a sua meia-vida longa, provavelmente não deve ser utilizado mais do que uma vez a cada 36 horas, embora o fabricante afirme que o uso da pílula de 2,5 ou 5 mg uma vez ao dia seja aceitável pela maioria dos indivíduos. Precauções similares aplicam-se, como mencionado anteriormente, para indivíduos com comprometimento hepático e que fazem uso concomitante de inibidores potentes da CYP 3A4. Como acontece com os outros inibidores da PDE-5, o uso concomitante de nitratos em qualquer forma está contraindicado.

26

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina

Atualmente, há três inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) aprovados para uso nos Estados Unidos: a venlafaxina, o succinato de desvenlafaxina e a duloxetina. Um quarto IRSN, o milnaciprano, disponível em outros países como antidepressivo,* recebeu aprovação da U. S. Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos, para tratamento da fibromialgia. A sigla IRSN reflete a crença de que os efeitos terapêuticos desses medicamentos são mediados por bloqueio concomitante dos transportadores da captação de serotonina (5-HT) e noradrenalina dos neurônios. Por vezes, os IRSNs são também referidos como inibidores duplos da recaptação, uma classe funcional mais ampla de medicamentos antidepressivos, que inclui antidepressivos tricíclicos (ADTs), como a clomipramina, e, em menor extensão, a imipramina e a amitriptilina. O que distingue os IRSNs dos ADTs é sua falta relativa de afinidade por outros receptores, especialmente os muscarínicos, os histaminérgicos e as famílias de receptores α-adrenérgicos e β-adrenérgicos. Essa distinção é importante porque os IRSNs têm um perfil de tolerabilidade mais favorável do que os inibidores duplos da recaptação mais antigos.

VENLAFAXINA E DESVENLAFAXINA

Indicações terapêuticas

A venlafaxina está aprovada para o tratamento de quatro psicopatologias: transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, fobia social e transtorno de pânico. Atualmente, a única indicação aprovada pela FDA para a desvenlafaxina é o transtorno depressivo maior.

Depressão. A FDA não reconhece que uma classe de antidepressivos seja mais eficaz do que qualquer uma das outras. Isso não significa que não existam diferenças, mas nenhum estudo, até agora, demonstrou suficientemente tal superioridade. Ponderou-se que a modulação direta da serotonina e da noradrenalina pode produzir maiores efeitos antidepressivos do que os exercidos pelos medicamentos que reforçam seletivamente somente a neurotransmissão noradrenérgica ou apenas a serotonérgica. Esse benefício terapêutico mais notável poderia resultar de: aceleração da adaptação pós-sináptica a uma sinalização neuronal aumentada; ativação simultânea de duas vias para a transdução de sinal intracelular; efeitos aditivos sobre a atividade de genes relevantes, como os do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF); ou, simplesmente, da abrangência mais ampla de sintomas depressivos. A evidência clínica que sustenta essa hipótese surgiu primeiramente em dois estudos realizados pelo Danish University Antidepressant Group (Grupo Antidepressivo da Universidade da Dinamarca), os quais encontraram uma vantagem para a clomipramina, que é um inibidor duplo da recaptação, quando comparada ao citalopram e à paroxetina, que são inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Um terceiro relato, que comparou prospectivamente os resultados de um grupo de pacientes tratado com a combinação dos ADTs desipramina e fluoxetina com um grupo histórico de comparação tratado somente com desipramina, forneceu mais apoio a essa hipótese. Contudo, foi uma metanálise de 25 estudos de pacientes internados, comparando a eficácia de ADTs e ISRSs, que produziu as evidências mais consistentes. Especificamente, embora os ADTs apresentassem uma vantagem global modesta, sua superioridade em relação aos ISRSs era explicada quase por completo pelos estudos que usaram os ADTs considerados inibidores duplos da recaptação – clomipramina, amitriptilina e imipramina. As metanálises de estudos comparativos diretos sugerem que a venlafaxina tem o potencial de induzir taxas mais altas de remissão em pacientes deprimidos do que os ISRSs. Essa diferença de vantagem da venlafaxina é de cerca de 6%. A desvenlafaxina não foi amplamente comparada a outras classes de antidepressivos quanto à sua eficácia.

Transtorno de ansiedade generalizada (TAG). A formulação de liberação estendida da venlafaxina está aprovada para o rratamento do TAG. Em ensaios clínicos com duração de seis meses, doses de 75 a 225 mg por dia foram eficazes contra insônia, falta de concentração, inquietação, irritabilidade e tensão muscular excessiva relacionada ao TAG.

Fobia social. A formulação de liberação estendida da venlafaxina está aprovada para o tratamento de fobia social. Sua eficácia foi estabelecida em estudos de 12 semanas.

Outras indicações. Relatos de casos e estudos não controlados indicaram que a venlafaxina pode ser benéfica no tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de pânico, agorafobia, fobia social, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e de pacientes com diagnóstico duplo de depressão e dependência de cocaína. O medicamento em questão tem sido utilizado também em síndromes de dor crônica, com bons resultados.

Precauções e reações adversas

A venlafaxina tem um perfil de tolerabilidade e segurança semelhante ao da classe dos ISRSs, que são mais amplamente prescritos. O efeito adverso relatado com maior frequência em associação à terapia com venlafaxina e desvenlafaxina é a náusea. O início do tratamento com dosagens mais baixas pode atenuar esse efeito. Quando for extremamente problemática, a náusea induzida pelo tratamento também pode ser controlada mediante prescrição de antagonista seletivo de serotonina tipo 3 (5-HT_3)* ou mirtazapina.

* N. de R. T.: Não disponível no Brasil.

* N. de R. T.: Um exemplo dessa classe de medicamentos é o ondansetron.

Além desse efeito, o tratamento com venlafaxina e desvenlafaxina promove eventos sexuais adversos, principalmente redução da libido e atraso no orgasmo ou na ejaculação. A incidência desses efeitos colaterais pode ultrapassar 30 a 40%, quando há uma avaliação direta e detalhada da função sexual.

Outros efeitos adversos comuns incluem cefaleia, insônia ou sonolência, boca seca, tonturas, constipação, astenia, sudorese e nervosismo. Apesar de vários efeitos colaterais serem sugestivos de ações anticolinérgicas, esses medicamentos não têm afinidade pelos receptores muscarínicos ou nicotínicos. Assim, sua provável causa deve ser o agonismo noradrenérgico.

O tratamento com venlafaxina em altas doses está associado a risco aumentado de elevações contínuas da pressão arterial (PA). A experiência com a formulação de liberação instantânea, em estudos de pacientes deprimidos, indicou que essa hipertensão estava relacionada à dose, aumentando de 3 a 7% com 100 a 300 mg por dia, e para 13% com quantidades superiores a 300 mg por dia. Nesse conjunto de dados, o tratamento com venlafaxina não afetava adversamente o controle da PA dos pacientes que usavam anti-hipertensivos e, na verdade, baixava os valores médios de pacientes com leituras elevadas de PA antes da terapia. Em estudos controlados da formulação de liberação estendida, o tratamento com venlafaxina resultou apenas em um risco em torno de 1% maior de PA alta, quando comparado ao uso de placebo. Desse modo, a cobertura arbitrária da dose superior de venlafaxina usada nesses estudos reduziu as preocupações sobre PA elevada. Contudo, quando são administradas doses mais altas da formulação de liberação estendida, recomenda-se o monitoramento da PA.

A venlafaxina e a desvenlafaxina são comumente associadas a uma síndrome de retirada, caracterizada pelo surgimento de uma constelação de efeitos adversos durante a diminuição rápida ou a interrupção abrupta do medicamento, incluindo tonturas, boca seca, insônia, náusea, nervosismo, sudorese, anorexia, diarreia, sonolência e perturbações sensoriais. É recomendado que, na medida do possível, seja empregado um esquema de redução lenta e gradual quando for necessário suspender um tratamento de duração mais longa. Nessa ocasião, a substituição de algumas doses pela formulação de liberação prolongada de fluoxetina pode auxiliar nessa transição.

Nos ensaios pré-comercialização da venlafaxina, não ocorreram fatalidades causadas por *overdose*, embora tenham sido relatados os seguintes efeitos: alterações eletrocardiográficas (p. ex., prolongamento do intervalo QT, bloqueio de um ramo do feixe de His, prolongamento do intervalo QRS), taquicardia, bradicardia, hipotensão, hipertensão, coma, síndrome serotonérgica e convulsões. Posteriormente, foram documentadas *overdoses* fatais, envolvendo principalmente a ingestão de venlafaxina combinada com álcool, outras substâncias ou ambos.

Não há informação disponível sobre a utilização de venlafaxina e desvenlafaxina por mulheres grávidas ou lactantes. Sabendo-se que ambos os medicamentos são excretados no leite materno, os clínicos devem avaliar cuidadosamente os riscos e os benefícios de sua utilização por gestantes e lactantes.

Interações medicamentosas

A venlafaxina é metabolizada no fígado principalmente pela isoenzima 2D6 do sistema do citocromo P450 (CYP). Uma vez que a substância original e seu principal metabólito são igualmente potentes, os medicamentos que inibem essa isoenzima, em geral, não têm efeitos adversos sobre o tratamento. A própria venlafaxina é um inibidor relativamente fraco de CYP 2D6, embora possa aumentar os níveis de substratos, como a desipramina ou a risperidona. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a venlafaxina causa pouca ou nenhuma inibição de CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 e CYP 3A4.

A venlafaxina é contraindicada para pacientes que usam inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), devido ao risco de uma interação farmacodinâmica (i.e., síndrome serotonérgica). Um IMAO não deve ser iniciado até, no mínimo, sete dias depois de ser interrompido o tratamento com venlafaxina. Há poucos dados disponíveis sobre a combinação de venlafaxina com neurolépticos atípicos, benzodiazepínicos, lítio e anticonvulsivantes, portanto é necessário juízo clínico quanto a combinações de medicamentos.

Interferências laboratoriais

Não há dados disponíveis atualmente sobre interferências em testes de laboratório com a venlafaxina.

Dosagem e administração

A venlafaxina encontra-se disponível em comprimidos de 25, 37,5, 50, 75 e 100 mg e em cápsulas de liberação estendida de 37,5, 75 e 150 mg. Os comprimidos e as cápsulas de liberação estendida são igualmente potentes, e as pessoas estabilizadas com uma forma podem mudar para a dose equivalente da outra. Como os comprimidos de liberação imediata são utilizados raramente, devido a sua tendência de causar náuseas e à necessidade de doses diárias múltiplas, as recomendações sobre dosagens a seguir referem-se à utilização das cápsulas de liberação estendida.

Em indivíduos deprimidos, a venlafaxina exibe uma curva de dose-resposta. A dose terapêutica de início é de 75 mg por dia. Contudo, a maioria dos indivíduos inicia com uma dose de 37,5 mg diários por quatro a sete dias, para minimizar os efeitos adversos, particularmente as náuseas. Um *kit* do medicamento para iniciantes contém o suprimento para uma semana de ambas as dosagens, 37,5 mg e 75 mg. Se um aumento rápido for preferível, a dose pode ser elevada até 150 mg por dia após o quarto dia. Como regra, essa dose pode sofrer incrementos de 75 mg por dia a cada quatro dias ou mais. Embora a dose mais alta recomendada da preparação de liberação estendida (venlafaxina XR) seja de 225 mg por dia, ela está aprovada pela FDA para utilização em doses de até 375 mg por dia. A metade da dosagem deve ser usada em indivíduos com redução significativa da função hepática ou renal. Se interrompida, a venlafaxina deve ser reduzida gradativamente em duas a quatro semanas, para evitar sintomas de retirada.

Há pequenas diferenças nas doses usadas para depressão, TAG e fobia social. No tratamento desses casos, por exemplo, o efeito dose-resposta não foi encontrado. Além disso, em geral, são utilizadas doses médias menores, e a maioria dos pacientes recebe 75 a 150 mg por dia.

A desvenlafaxina encontra-se disponível em comprimidos de liberação estendida de 50 e 100 mg. Para a maioria dos pacientes, a dose terapêutica é de 50 mg por dia. Embora alguns indivíduos possam necessitar de doses mais altas, nos ensaios clínicos nenhum benefício terapêutico maior foi observado quando a dose foi aumentada. Com doses mais elevadas, também foi detectado aumento nas taxas de efeitos adversos e de interrupção do tratamento.

DULOXETINA

Ações farmacológicas

A duloxetina é formulada em cápsulas de liberação lenta para reduzir o risco de náuseas graves associadas ao medicamento. É bem absorvida, mas há uma demora de 2 horas para o início da absorção. O pico de concentrações plasmáticas ocorre 6 horas após a ingestão. Os alimentos retardam o pico das concentrações máximas em 6 a 10 horas e reduzem a extensão da absorção em cerca de 10%. A duloxetina tem uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 12 horas (varia de 8 a 17 horas). Concentrações estáveis no plasma são obtidas após três dias. Esse medicamento é eliminado principalmente por meio das isoenzimas CYP 2D6 e CYP 1A2 e sofre metabolização extensa pelo fígado em numerosos metabólitos. Cerca de 70% do medicamento aparece na urina como metabólitos e em torno de 20% é excretado nas fezes. A duloxetina é 90% ligada a proteínas.

Indicações terapêuticas

Depressão. Em contraste com a venlafaxina, há uma pequena quantidade de estudos que compara a duloxetina com os ISRSs. Embora esses estudos sejam sugestivos de alguma vantagem na eficácia, seus achados ficam limitados pelo uso de doses iniciais baixas e fixas de paroxetina ou fluoxetina, enquanto as doses de duloxetina, em algumas análises, são de até 120 mg por dia. Qualquer inferência sobre a possibilidade de a duloxetina ser superior aos ISRSs em qualquer aspecto do tratamento da depressão, portanto, aguarda mais evidências de ensaios adequados.

Dor neuropática associada a diabetes e incontinência urinária de esforço. A duloxetina é o primeiro medicamento a ser aprovado pela FDA como tratamento para a dor neuropática associada a diabetes. Esse medicamento tem sido estudado por seus efeitos sobre os sintomas físicos, incluindo dor, em pacientes deprimidos, mas esses efeitos não foram comparados aos observados com outros agentes amplamente utilizados, como a venlafaxina e os ADTs. A duloxetina está atualmente aguardando aprovação como tratamento para a incontinência urinária de esforço, a incapacidade de controlar de modo voluntário o esvaziamento da bexiga, que é o tipo mais frequente de incontinência nas mulheres. Sua ação no tratamento da incontinência urinária de esforço está associada a seus efeitos sobre a medula sacroespinal, os quais aumentam a atividade do esfíncter estriado da uretra.

Precauções e reações adversas

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, boca seca, tonturas, constipação, fadiga, redução do apetite, anorexia, sonolência e aumento da sudorese. As náuseas foram o efeito colateral mais habitual, levando à interrupção do tratamento em ensaios clínicos. A incidência verdadeira de disfunção sexual não é conhecida, tampouco os efeitos a longo prazo sobre o peso corporal. Em ensaios clínicos, o tratamento com duloxetina foi associado a aumentos médios da PA, de 2 mmHg na sistólica e 0,5 mmHg na diastólica, em comparação ao placebo. Não há estudos comparando os efeitos da venlafaxina ou da duloxetina sobre a PA em doses terapêuticas equivalentes.

É recomendado monitoramento estrito quando a duloxetina é usada em pacientes internados que têm diabetes ou se encontram em risco para essa doença, pois esse medicamento aumenta os níveis de açúcar e de hemoglobina glicada (A1C) no sangue durante o tratamento a longo prazo.

Pacientes sob uso pesado de álcool não devem ser tratados com duloxetina devido a possíveis efeitos hepáticos. Ela também não deve ser prescrita para pacientes com insuficiência hepática e doenças renais em estágio terminal, ou para pessoas com glaucoma de ângulo estreito não controlado.

A interrupção abrupta da duloxetina deve ser evitada, porque pode produzir uma síndrome de retirada semelhante à da venlafaxina; portanto, é recomendada redução gradativa da dose.

Os clínicos devem evitar a utilização da duloxetina por gestantes ou lactantes, a menos que o benefício justifique os riscos potenciais.

Interações medicamentosas

A duloxetina é um inibidor moderado das isoenzimas do CYP 450.

Interferências laboratoriais

Não há dados atualmente disponíveis sobre interferências laboratoriais da duloxetina.

Dosagem e administração

A duloxetina está disponível em comprimidos de 20, 30 e 60 mg. A dose terapêutica máxima recomendada é de 60 mg por dia. As doses de 20 e 30 mg são úteis para tratamento inicial ou uso duas vezes ao dia, como estratégia para reduzir seus efeitos colaterais. Em ensaios clínicos, foram estudadas doses de até 120 mg diários, mas nenhuma vantagem consistente em eficácia foi observada em quantidades

superiores a 60 mg por dia. A duloxetina, portanto, não parece exibir uma curva dose-resposta. Contudo, houve dificuldade na tolerabilidade com doses únicas acima de 60 mg. Por esses motivos, quando doses de 80 e 120 mg diários foram utilizadas, foram administrados 40 ou 60 mg duas vezes ao dia. Em vista da experiência clínica limitada com a duloxetina, resta verificar em que extensão as doses acima de 60 mg por dia serão requeridas e se haverá, de fato, necessidade de fracionamento para tornar o medicamento tolerável.

MILNACIPRANO

O milnaciprano é aprovado para o tratamento de fibromialgia. Embora alguns países o tenham aprovado para uso geral como antidepressivo, não foi realizada a quantidade necessária de estudos controlados por placebo; portanto, sua eficácia ainda não está tão bem estabelecida, como no caso da venlafaxina, da desvenlafaxina e da duloxetina.

Comparado com a venlafaxina, o milnaciprano é em torno de cinco vezes mais potente para a inibição da captação da noradrenalina do que para a inibição da recaptação de 5-HT. Sua meia-vida é de aproximadamente 8 horas, mostrando farmacocinética linear entre doses de 50 e 250 mg por dia. Metabolizado no fígado, não tem metabólitos ativos e é excretado principalmente pelos rins. A maior parte do milnaciprano administrado por via oral é biodisponível, e somente 13% desse medicamento está ligado às proteínas do plasma. Embora grandes estudos ainda não estejam finalizados, o milnaciprano não é considerado um inibidor potente de qualquer uma das isoenzimas do CYP.

Esse medicamento encontra-se disponível em comprimidos de 12,5, 25, 50 e 100 mg. As doses habituais recomendadas são as seguintes: no primeiro dia, 12,5 mg uma vez ao dia; no segundo e no terceiro dia, 12,5 mg duas vezes ao dia; do quarto ao sétimo dia, 25 mg duas vezes ao dia; do sétimo dia em diante, 50 mg duas vezes ao dia.

27

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são os agentes psicofarmacológicos mais amplamente utilizados, pelo fato de terem sido aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para diversas indicações: transtorno depressivo maior, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), transtorno de pânico e fobia social (i.e., transtorno de ansiedade social) (Tab. 27.1).

A fluoxetina, aprovada em 1988 como o primeiro ISRS nos Estados Unidos, conquistou a preferência tanto dos clínicos como do público em geral quando surgiram rapidamente relatos de respostas notáveis ao tratamento. Um efeito significativo da fluoxetina e dos ISRSs subsequentes é a melhora do estigma antigo da depressão e de seu tratamento. Além disso, os pacientes não experimentavam mais efeitos colaterais como boca seca, constipação, sedação, hipotensão ortostática e taquicardia, que são eventos comuns associados a antidepressivos mais antigos – os tricíclicos (ADTs) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

TABELA 27.1
Indicações dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina aprovados atualmente nos Estados Unidos para populações adultas e pediátricas

	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetina	Fluvoxamina	Paroxetina	Sertralina
Transtorno depressivo maior	Adulto	Adulto	Adulto[a] e pediátrico	–	Adulto[b]	Adulto
Transtorno de ansiedade generalizada	–	Adulto	–	–	Adulto	–
TOC	–	–	Adulto e pediátrico	Adulto e pediátrico	Adulto	Adulto e pediátrico
Transtorno de pânico	–	–	Adulto	–	Adulto[b]	Adulto
TEPT	–	–	–	–	Adulto	Adulto
Transtorno de ansiedade social	–	–	Adulto	–	Adulto[b]	Adulto
Bulimia nervosa	–	–	Adulto	–	–	–
Transtorno disfórico pré-menstrual	–	–	Adulto[b]	–	Adulto[c]	Adulto

[a]A fluoxetina semanal está aprovada para continuação e manutenção do tratamento em adultos.
[b]Paroxetina e paroxetina de liberação controlada.
[c]A paroxetina de liberação controlada está aprovada para transtorno disfórico pré-menstrual.
TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; TEPT: transtorno de estresse pós-traumático.

Todos os ISRSs, começando pela fluoxetina e seguindo com a sertralina, a paroxetina, a fluvoxamina, o citalopram e o escitalopram, são igualmente eficazes. Contudo, há diferenças significativas na farmacodinâmica e na farmacocinética que podem afetar as respostas clínicas individualmente entre os pacientes. Os ISRSs têm-se mostrado mais problemáticos quanto a alguns efeitos colaterais do que os ensaios clínicos originais sugeriram. Efeitos adversos associados à qualidade de vida, como a disfunção sexual e o aumento de peso, às vezes atenuam os benefícios terapêuticos dos ISRSs.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética

As diferenças mais significativas entre os ISRSs situam-se na ampla gama de meias-vidas no soro. A fluoxetina tem a meia-vida mais longa: quatro a seis dias; seu metabólito ativo apresenta uma meia-vida de sete a nove dias. A meia-vida da sertralina é de 26 horas, e seu metabólito menos ativo tem meia-vida de três a cinco dias. As meias-vidas dos outros quatro, que não têm metabólitos com atividade farmacológica significativa, são de 35 horas para o citalopram, 27 a 32 horas para o escitalopram, 21 horas para a paroxetina e 15 horas para a fluvoxamina. Como regra, os ISRSs são bem absorvidos após a administração oral e atingem o pico de seu efeito na faixa de 3 a 8 horas. A absorção da sertralina pode ser levemente aumentada pelos alimentos.

Os ISRSs também apresentam diferenças nas porcentagens de ligação às proteínas do plasma, com a sertralina, a fluoxetina e a paroxetina tendo a maior ligação, e o escitalopram, a menor.

Todos os ISRSs são metabolizados no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP). Visto que os ISRSs têm um índice terapêutico amplo, é raro que outros medicamentos produzam aumentos problemáticos em suas concentrações. A interação medicamentosa mais importante envolvendo os ISRSs ocorre como resultado da inibição que causam no metabolismo de agentes coadministrados. Cada ISRS apresenta potencial para reduzir ou bloquear o metabolismo de muitos medicamentos (Tab. 27.2.). A fluvoxamina é o mais problemático deles nesse aspecto. Seu efeito é marcante sobre várias isoenzimas do CYP. Exemplos de interações clinicamente significativas incluem fluvoxamina com teofilina, por meio de interação com a CYP 1A2; fluvoxamina com clozapina, via inibição da CYP 1A2; fluvoxamina com alprazolam ou clonazepam, via inibição da CYP 3A4. A fluoxetina e a paroxetina também têm efeitos significativos sobre a isoenzima CYP 2D6, que pode interferir na eficácia de análogos a opiáceos, como a codeína e a hidrocodona, ao bloquear a conversão desses agentes em sua forma ativa. Portanto, a coadministração de fluoxetina e paroxetina e um opiáceo influencia seus efeitos analgésicos. A sertralina, o citalopram e o escitalopram têm menos probabilidade de complicar o tratamento devido a interações.

TABELA 27.2
Potencial de inibição do citocromo P450 de antidepressivos comumente prescritos

Grau de inibição	CYP 1A2	CYP 2C	CYP 2D6	CYP 3A
Alto	Fluvoxamina	Fluoxetina Fluvoxamina	Bupropiona Fluoxetina Paroxetina	Fluvoxamina Nefazodona Tricíclicos
Moderado	Tricíclicos com aminas terciárias	Sertralina	Tricíclicos com aminas secundárias	Fluoxetina
	Fluoxetina		Citalopram Escitalopram Sertralina	Sertralina
Baixo ou mínimo	Bupropiona Mirtazapina Nefazodona Paroxetina Sertralina Venlafaxina	Paroxetina Venlafaxina	Fluvoxamina Mirtazapina Nefazodona Venlafaxina	Citalopram Escitalopram Mirtazapina Paroxetina Venlafaxina

CYP: citocromo P450.

Farmacodinâmica

Acredita-se que os ISRSs exerçam seus efeitos terapêuticos pela inibição da recaptação de serotonina (5-HT). Devem seu nome a ter pouco efeito sobre a recaptação de noradrenalina ou dopamina. Frequentemente, a atividade clínica adequada e a saturação dos transportadores da 5-HT são atingidas com as doses iniciais. Como regra, doses mais altas não aumentam a eficácia antidepressiva, mas podem elevar os riscos de efeitos colaterais.

O citalopram e o escitalopram são os inibidores da recaptação de serotonina mais seletivos, com pouquíssima inibição da recaptação de noradrenalina ou dopamina e afinidade muito baixa por receptores histaminérgicos do tipo 1 (H_1), gabaérgicos ou benzodiazepínicos. Os outros ISRSs têm um perfil similar, exceto a fluoxetina, que inibe fracamente a recaptação de noradrenalina e liga-se a receptores serotonérgicos do tipo 2C ($5\text{-}HT_{2C}$); a sertralina, que inibe fracamente a recaptação de noradrenalina e dopamina; e a paroxetina, que tem atividade anticolinérgica significativa em doses mais altas e liga-se à sintase do óxido nítrico.

Uma interação farmacodinâmica parece subjacente aos efeitos antidepressivos da combinação fluoxetina-olanzapina. Usados em conjunto, esses medicamentos aumentam as concentrações cerebrais da noradrenalina. A utilização concomitante de ISRSs e medicamentos da classe dos triptanos (sumatriptano, naratriptano, rizatriptano e zolmitriptano) pode levar a uma interação farmacodinâmica grave – o desenvolvimento da síndrome serotonérgica (ver Precauções e reações adversas). Contudo, muitos indivíduos utilizam os triptanos quando estão sob doses baixas de ISRSs, para profilaxia de cefaleia, sem reações adversas. Um efeito similar pode ocorrer quando os ISRSs são combinados com tramadol.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Depressão

Nos Estados Unidos, todos os ISRSs, exceto a fluvoxamina, foram aprovados pela FDA para tratamento da depressão. Vários estudos de comparação direta verificaram que os antidepressivos com atividade sobre a serotonina e a noradrenalina – medicamentos como os IMAOs, os ADTs, a venlafaxina e a mirtazapina – produzem taxas mais elevadas de remissão do que os ISRSs. A importância dos ISRSs como tratamento de primeira linha, portanto, reflete a simplicidade de utilização, a segurança e o amplo espectro de ação dele.

A comparação direta entre cada ISRS não demonstrou de forma consistente que qualquer um deles seja superior aos demais. Entretanto, pode haver considerável diversidade de resposta aos vários ISRSs entre os indivíduos. Por exemplo, mais de 50% das pessoas que respondem mal a um ISRS podem responder favoravelmente a outro. Sendo assim, antes de mudar para antidepressivos não ISRSs, é mais razoável tentar outros agentes dessa classe em pessoas que não responderam ao primeiro ISRS.

Alguns clínicos procuram selecionar determinado ISRS para uma pessoa específica com base no perfil dos efeitos adversos. Por exemplo, como a fluoxetina é o ISRS mais ativador e estimulante, os médicos podem considerá-la a melhor escolha para uma pessoa abúlica do que a paroxetina, que se presume ser um ISRS sedativo. No entanto, essas diferenças geralmente variam de indivíduo para indivíduo. A análise de dados de ensaios clínicos mostra que os ISRSs são mais eficazes em pacientes com sintomas mais graves de depressão maior do que naqueles com sintomas mais leves.

Suicídio. Ao final da década de 1980, um relato amplamente divulgado sugeriu uma associação entre uso de fluoxetina e atos violentos, incluindo suicídio, mas várias revisões subsequentes refutaram essa relação. Mais recentemente, estudos sobre a utilização dos ISRSs para tratamento de depressão em crianças e adolescentes pareceram encontrar um pequeno aumento em ideação e impulsos suicidas. Ainda não foi esclarecido se há, de fato, uma relação de causa e efeito entre a utilização de tais medicamentos e o aumento do risco de suicídio. Alguns pacientes, contudo, tornam-se especialmente ansiosos e agitados quando começam a tomar um ISRS. É o aparecimento desses sintomas que poderia, concebivelmente, desencadear ou agravar a ideação suicida. Dessa forma, todos os pacientes deprimidos devem ser monitorados com muito cuidado durante o período de risco máximo, nas primeiras semanas de tratamento com ISRSs. Dito isso, é importante lembrar que esses medicamentos, como todos os antidepressivos, previnem suicídios potenciais como resultado de sua ação primária: a abreviação e a prevenção de episódios depressivos.

Depressão durante a gestação e pós-parto. As taxas de recidiva da depressão maior durante a gestação entre mulheres que interrompem, tentam interromper ou modificam seu regime antidepressivo são extremamente altas. Essas taxas variam de 68 a 100% das pacientes. Por isso, muitas mulheres necessitam continuar sob uso do medicamento durante a gestação e o pós-parto. O impacto da depressão materna sobre o desenvolvimento do bebê é desconhecido. Não há aumento no risco de malformações congênitas relevantes subsequentes à exposição aos ISRSs durante a gestação. Portanto, o risco de recaída da depressão quando uma mulher recém-grávida suspende o uso do medicamento é várias vezes mais alto do que o risco do feto à exposição aos ISRSs.

Há alguma evidência que sugere o aumento da taxa de admissão em unidades de tratamento intensivo neonatais, de recém-nascidos de mães que usam ISRSs. Também há risco potencial de síndrome de retirada, com a paroxetina. Entretanto, não foram observadas complicações clinicamente significativas associadas aos ISRSs.

Estudos que acompanharam crianças até os primeiros anos escolares não encontraram quaisquer complicações perinatais, anomalias fetais congênitas, reduções no quociente de inteligência (QI) global, atrasos na linguagem ou problemas específicos de comportamento atribuíveis ao uso da fluoxetina durante a gestação.

A depressão pós-parto (com ou sem manifestações psicóticas) afeta uma pequena porcentagem de mães. Alguns clínicos começam a administrar os ISRSs se a melancolia pós-parto (*blues puerperal*) durar mais do que algumas semanas ou se a mulher se tornar deprimida durante a gestação. Iniciar a administração de ISRSs durante a gestação em mulheres sob risco de desenvolver depressão pós-parto também protege o recém-nascido de pensamentos perigosos que podem ocorrer na mãe deprimida após o parto.

Os ISRSs são secretados no leite materno, mas a concentração no plasma de bebês amamentados por lactantes sob uso desses agentes é, em geral, muito baixa. Contudo, em alguns casos, as concentrações relatadas podem ser mais altas do que a média. Nenhuma decisão relativa à utilização de um ISRS está livre de riscos. Assim, é importante documentar que a paciente foi avisada dos riscos potenciais.

Depressão em idosos e pacientes com doença sistêmica. Os ISRSs são seguros e bem tolerados quando utilizados para tratar idosos e pacientes com doenças sistêmicas. Como classe, eles têm pouco ou nenhum efeito adverso cardiotóxico, anticolinérgico, anti-histamínico ou α-adrenérgico. A paroxetina apresenta alguma atividade anticolinérgica, que pode ocasionar constipação e piora da cognição. Os ISRSs podem produzir déficits cognitivos sutis, tempo de sangramento prolongado e hiponatremia, todos os quais podem ter impacto na saúde dessa população. Contudo, esses agentes são eficazes na depressão pós-acidente vascular encefálico e reduzem de forma acentuada o choro.

Depressão em crianças. O uso de ISRSs em crianças e adolescentes é controverso. Alguns estudos mostram benefícios bem definidos desses medicamentos, outros ilustram que talvez exista um aumento dos impulsos agressivos ou suicidas. No entanto, algumas crianças e adolescentes apresentam respostas substanciais a esses medicamentos na depressão e na ansiedade. A fluoxetina é a que tem eficácia mais consistentemente demonstrada na redução de sintomas do transtorno depressivo em crianças e adolescentes. Isso pode ser um aspecto determinado pela qualidade dos ensaios clínicos envolvidos. Demonstrou-se que a sertralina é eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social) nessa população, especialmente quando combinada com terapia cognitivo-comportamental (TCC). Dados os efeitos negativos potenciais da depressão e da ansiedade não tratadas em uma população jovem e a incerteza sobre muitos aspectos de como as crianças e os

adolescentes podem reagir aos medicamentos, todo uso de ISRSs deve ser realizado somente sob amplo monitoramento do paciente.

Transtornos de ansiedade

Transtorno obsessivo-compulsivo. A fluvoxamina, a paroxetina, a sertralina e a fluoxetina são indicadas para o tratamento do TOC em indivíduos acima de 18 anos. A fluvoxamina e a sertralina também foram aprovadas para o TOC pediátrico (de 6 a 17 anos). Cerca de 50% dos pacientes com TOC começam a exibir sintomas na infância ou adolescência, e mais de metade deles responde favoravelmente à farmacoterapia. As respostas positivas podem ser substanciais. Dados de longo prazo confirmam o modelo que propõe que o TOC é um transtorno determinado geneticamente, que dura toda a vida e que o melhor tratamento se faz com medicamentos e TCC de forma contínua desde o início dos sintomas na infância e pelo resto da vida.

É possível que as dosagens dos ISRSs para o TOC tenham de ser mais altas do que as usadas para tratar a depressão. Mesmo que alguma resposta possa ser observada nas primeiras semanas de tratamento, pode levar vários meses para que os efeitos máximos se tornem evidentes. Os pacientes que deixam de obter alívio adequado de seus sintomas de TOC com um ISRS, por vezes, beneficiam-se com o acréscimo de uma pequena dose de risperidona. Além dos efeitos colaterais extrapiramidais da risperidona, os pacientes devem ser monitorados em relação a aumentos dos níveis da prolactina, quando tal combinação é utilizada. Clinicamente, a hiperprolactinemia pode manifestar-se como ginecomastia e galactorreia (tanto em homens como em mulheres) e interrupção da menstruação.

Hoje, várias psicopatologias são consideradas integrantes do espectro do TOC; elas incluem diversos sintomas e condições caracterizados por automutilação não suicida, como tricotilomania, arrancar sobrancelhas, arrancar pelos do nariz, onicofagia, espremer compulsivo de cravos da pele e beliscar-se. Os pacientes com esses comportamentos obtêm benefício com o uso de ISRSs. Outras condições do espectro do TOC incluem o jogar compulsivo, o comprar compulsivo, a hipocondria e o transtorno dismórfico corporal.

Transtorno de pânico. A paroxetina e a sertralina estão indicadas para o tratamento do transtorno de pânico, com ou sem agorafobia. Esses agentes atuam de forma menos rápida do que o alprazolam ou o clonazepam, mas são muito superiores a esses benzodiazepínicos para o tratamento do transtorno de pânico com depressão comórbida. O citalopram, a fluvoxamina e a fluoxetina também podem reduzir os ataques de pânico espontâneos ou induzidos. Visto que a fluoxetina pode aumentar inicialmente os sintomas de ansiedade, os indivíduos com transtorno de pânico devem iniciar o medicamento com pequenas doses (5 mg ao dia) e aumentá-las lentamente. Doses baixas de benzodiazepínicos podem ser administradas para manejar esse efeito colateral.

Transtorno de ansiedade social. Os ISRSs são agentes eficazes no tratamento da fobia social, reduzindo tanto os sintomas quanto a incapacitação. A taxa de resposta é comparável à observada com o IMAO fenelzina, o tratamento-padrão anterior. Os ISRSs são mais seguros do que os IMAOs ou os benzodiazepínicos.

Transtorno de estresse pós-traumático. A farmacoterapia do TEPT deve visar os sintomas específicos em três aspectos: a revivência do trauma, a evitação e a hipervigilância. Para o tratamento a longo prazo, os ISRSs parecem ter um espectro mais amplo de efeitos terapêuticos sobre grupos de sintomas de TEPT do que os ADTs ou os IMAOs. A potencialização pelos benzodiazepínicos é útil no quadro agudo. Os ISRSs estão associados a melhora substancial dos sintomas intrusivos e evitativos.

Transtorno de ansiedade generalizada. Os ISRSs podem ser úteis para o tratamento de fobias específicas, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de ansiedade de separação. Uma avaliação individualizada completa é a primeira abordagem, com atenção particular para a identificação de condições suscetíveis à farmacoterapia. Além disso, a TCC ou outras psicoterapias podem ser acrescidas para maior eficácia.

Bulimia nervosa e outros transtornos da alimentação

A fluoxetina está indicada para o tratamento da bulimia, que é melhor administrado no contexto de psicoterapia. Doses de 60 mg ao dia são significativamente mais eficazes do que as de 20 mg. Em vários estudos bem controlados, a fluoxetina em doses de 60 mg foi superior ao placebo na redução do comer compulsivo e na indução de vômitos. Alguns especialistas recomendam um período inicial apenas com TCC. Se não houver resposta em três a seis semanas, a administração de fluoxetina é, então, acrescida. A duração apropriada do tratamento com fluoxetina e psicoterapia não foi determinada.

A fluvoxamina não mostrou eficácia significativa em um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes bulímicos hospitalizados.

Anorexia nervosa. A fluoxetina tem sido utilizada no tratamento hospitalar da anorexia nervosa para tentar controlar as condições comórbidas associadas e os sintomas obsessivo-compulsivos. No entanto, pelo menos dois estudos minuciosos, um de 7 meses e outro de 24, não conseguiram comprovar que a fluoxetina afetasse o resultado global e a manutenção do peso. Intervenções eficazes para a anorexia incluem TCC, terapia interpessoal, psicodinâmica e familiar em acréscimo ao tratamento medicamentoso com ISRSs.

Obesidade. A fluoxetina, em combinação com um programa comportamental, mostrou ser apenas moderadamente benéfica para a perda de peso. Uma porcentagem significativa de todos os usuários de ISRSs, incluindo a fluoxetina, perde peso inicialmente, mas, mais tarde, pode recuperá-lo. Contudo, todos os ISRSs podem produzir um aumento inicial de peso.

Transtorno disfórico pré-menstrual

O TDPM é caracterizado por estado de humor debilitante e mudanças comportamentais que interferem no desempenho normal na semana anterior à menstruação. Há relatos de que a sertralina, a paroxetina, a fluoxetina e a fluvoxamina reduzem os sintomas desse transtorno. Ensaios controlados com fluoxetina e sertralina, administradas por todo o ciclo ou somente durante a fase lútea (o período de duas semanas entre a ovulação e a menstruação), demonstraram que os dois esquemas são igualmente eficazes.

Uma observação adicional de significado não claro foi que a fluoxetina estava associada à mudança da duração do período menstrual, prolongando-o ou encurtando-o por mais de quatro dias. Os efeitos dos ISRSs sobre a duração do ciclo menstrual são desconhecidos, em sua maior parte, e podem justificar monitoramento estrito em mulheres na idade reprodutiva.

Utilizações *off label* (não aprovados pelos órgãos regulamentadores)

Ejaculação precoce. Os efeitos antiorgásmicos dos ISRSs os tornam úteis para o tratamento de homens com ejaculação precoce. Os ISRSs permitem a relação sexual por um período significativamente mais longo, e há relatos de que melhoram a satisfação sexual em casais em que o homem tem ejaculação precoce. A fluoxetina e a sertralina têm-se mostrado eficazes para esse propósito.

Parafilias. Os ISRSs podem reduzir o comportamento obsessivo-compulsivo em indivíduos com parafilias. Esses medicamentos diminuem a média de tempo gasto por dia com fantasias, impulsos e atividades sexuais não convencionais. As evidências sugerem uma resposta maior nas obsessões sexuais do que no comportamento parafílico.

Autismo. O comportamento obsessivo-compulsivo, o mau relacionamento social e a agressividade são manifestações autísticas proeminentes que podem responder a agentes serotonérgicos como os ISRSs e a clomipramina. Foi demonstrado, em ensaios controlados e abertos, que a sertralina e a fluvoxamina reduzem a agressividade, o comportamento autodestrutivo, os comportamentos repetitivos, algum grau de atraso da linguagem e, raramente, a falta de relacionamento social em adultos com transtornos do espectro autista. Há relatos de que a fluoxetina é eficaz para manifestações do autismo em crianças, adolescentes e adultos.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais dos ISRSs devem ser considerados em relação a seu início, duração e gravidade. Por exemplo, as náuseas e a inquietação são efeitos colaterais precoces, em geral leves e de duração limitada.

Disfunção sexual

Todos os ISRSs produzem disfunção sexual, e esse é seu efeito adverso mais comum associado ao tratamento a longo prazo. Sua incidência é estimada entre 50 e 80%. As queixas mais triviais são anorgasmia, inibição do orgasmo e redução da libido. Alguns estudos sugerem que a disfunção sexual seja dose-dependente, mas isso não está claramente estabelecido. Ao contrário da maioria dos outros efeitos adversos dos ISRSs, a inibição sexual raramente é resolvida nas primeiras semanas de uso, em geral persistindo enquanto o medicamento é utilizado. Em alguns casos, pode haver melhora ao longo do tempo.

As estratégias para tratar a disfunção sexual induzida pelos ISRSs são numerosas demais para serem mencionadas, e nenhuma delas demonstrou muita eficácia. Alguns relatos sugerem a redução da dose ou o acréscimo de bupropiona ou anfetamina. Existem descrições de tratamento bem-sucedido da disfunção sexual induzida pelos ISRSs com agentes como sildenafil, que são utilizados para tratar a disfunção erétil. Por fim, pode ser necessária a mudança para antidepressivos que não interfiram no desempenho sexual, como a mirtazapina ou a bupropiona.

Efeitos adversos gastrintestinais

Os efeitos colaterais gastrintestinais (GIs) são muito comuns e intermediados, em grande parte, pelo receptor 5-HT_3. As queixas GIs mais frequentes são náuseas, diarreia, anorexia, vômitos, flatulência e dispepsia. A sertralina e a fluvoxamina produzem os sintomas GIs mais intensos. A paroxetina de liberação tardia, quando comparada com a preparação de liberação imediata, tem efeitos colaterais GIs menos intensos durante a primeira semana de tratamento. Contudo, a paroxetina, devido a sua atividade anticolinérgica, com frequência causa constipação. Náuseas e fezes diarreicas são, em geral, dose-dependentes e transitórias, resolvendo-se em poucas semanas. Algumas vezes, a flatulência e a diarreia persistem, em especial durante o tratamento com sertralina. Também pode ocorrer uma anorexia inicial, que é mais comum com a fluoxetina. A perda de apetite e de peso induzida pelos ISRSs tem início logo que o medicamento é ingerido e atinge o pico em 20 semanas, após as quais o peso frequentemente retorna à linha de base. Até um terço dos indivíduos que usam ISRSs aumenta de peso, por vezes mais de 10 kg. Esse efeito é intermediado por um mecanismo metabólico, por aumento do apetite ou ambos. O aumento de peso acontece gradativamente e costuma ser resistente a dietas e exercícios. A paroxetina está associada com aumento de peso mais frequente e mais pronunciado do que os outros ISRSs, sobretudo em mulheres jovens.

Cefaleias

A incidência de cefaleias em ensaios com os ISRSs foi de 18 a 20%, apenas um ponto percentual mais alto do que a taxa com placebo. A fluoxetina tem maior probabilidade de produzir cefaleia. No entanto, todos os ISRSs são eficazes na profilaxia da enxaqueca e da cefaleia tensional muscular em muitos pacientes.

Efeitos adversos do sistema nervoso central

Ansiedade. A fluoxetina pode causar ansiedade, em particular nas primeiras semanas de tratamento. Contudo, esses efeitos iniciais costumam dar espaço a uma redução global da ansiedade após algumas semanas. O aumento da ansiedade é consideravelmente menos frequente com paroxetina ou escitalopram, que podem ser uma escolha melhor se a sedação for desejada, como nos transtornos mistos de ansiedade e depressão.

Insônia e sedação. O principal efeito que os ISRSs exercem no caso de insônia e sedação é a melhora do sono, como resultado do tratamento da depres-

são e da ansiedade. Entretanto, 25% dos indivíduos que os utilizam apresentam dificuldade em dormir, sonolência excessiva ou fadiga extrema. A fluoxetina tem a maior probabilidade de causar insônia, razão pela qual é geralmente administrada pela manhã. A sertralina e a fluvoxamina têm igualmente a mesma probabilidade de causar insônia ou sonolência. O citalopram e, em especial, a paroxetina por vezes produzem sonolência. O escitalopram tem mais probabilidade de interferir no sono do que seu isômero, o citalopram. Alguns indivíduos preferem usar os ISRSs antes de ir para a cama, enquanto outros administram esses medicamentos pela manhã. A insônia induzida pelos ISRSs pode ser tratada com benzodiazepínicos, trazodona (os médicos devem explicar o risco de priapismo) ou outros medicamentos sedativos. A sonolência significativa induzida pelos ISRSs frequentemente requer a mudança para outro ISRS ou bupropiona.

Outros efeitos sobre o sono. Muitas pessoas que usam os ISRSs relatam recordar sonhos extremamente vívidos ou pesadelos, descrevendo o sono como agitado. Outros efeitos sobre o sono incluem bruxismo, síndrome das pernas inquietas, mioclonias noturnas e sudorese.

Embotamento emocional. O embotamento emocional é um efeito colateral amplamente subestimado, mas frequente, da utilização crônica dos ISRSs. Os pacientes relatam incapacidade de chorar em resposta a situações emocionais, sentimento de apatia ou indiferença ou restrição na intensidade das experiências emocionais. Esse efeito colateral, com frequência, leva à interrupção do tratamento, mesmo quando os medicamentos estão proporcionando alívio da depressão e da ansiedade.

Bocejos. A observação clínica estrita dos pacientes que usam ISRSs revela aumento na produção de bocejos. Esse efeito colateral não é um reflexo de fadiga ou falta de sono, mas o resultado da ação dos ISRSs sobre o hipotálamo.

Convulsões. Foram relatadas convulsões em 0,1 a 0,2% de todos os pacientes tratados com ISRSs, uma incidência comparável à relatada com outros antidepressivos e sem diferença significativa em relação àquela com placebo. Elas são mais frequentes nas doses mais elevadas dos ISRSs (p. ex., 100 mg ou mais de fluoxetina por dia).

Sintomas extrapiramidais. Raramente, os ISRSs podem produzir acatisia, distonia, tremor, rigidez em roda dentada, torcicolo, opistótono, perturbações na marcha e bradicinesia. Foram relatados casos raros de discinesia tardia. Pessoas com doença de Parkinson bem controlada podem experimentar piora aguda de seus sintomas motores quando utilizam ISRSs.

Efeitos anticolinérgicos

A paroxetina apresenta atividade anticolinérgica moderada, causando boca seca, constipação e sedação dose-dependente. Apesar disso, a maioria dos usuários da substância não experimenta efeitos adversos colinérgicos. Outros ISRSs estão associados a boca seca, mas esse efeito não é intermediado pela atividade muscarínica.

Efeitos hematológicos adversos

Os ISRSs não causam redução no número de plaquetas, mas podem produzir comprometimento funcional da agregação plaquetária, que é manifestado por equimoses ou sangramento excessivo ou prolongado. Quando os pacientes exibem esses sinais, um teste para o tempo de coagulação deve ser realizado. É sugerido monitoramento especial quando os ISRSs são utilizados em conjunto com anticoagulantes ou aspirina.

Distúrbios da glicose e eletrólitos

Os ISRSs podem reduzir as concentrações de glicose de forma aguda; por isso, os pacientes diabéticos devem ser monitorados com cuidado. Casos raros de hiponatremia associada aos ISRSs e síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético foram observados em indivíduos muito idosos ou tratados com diuréticos.

Reações endócrinas e alérgicas

Os ISRSs podem aumentar os níveis de prolactina e causar aumento das mamas e galactorreia tanto em homens quanto em mulheres. As alterações das mamas são reversíveis com a interrupção do medicamento, mas isso pode levar muitos meses para ocorrer.

Vários tipos de exantema são observados em cerca de 4% dos pacientes; em um pequeno subgrupo deles, a reação alérgica pode generalizar-se e envolver o sistema respiratório, causando dano fibrótico e dispneia. O tratamento com ISRSs pode necessitar de interrupção em pacientes com exantemas relacionados ao medicamento.

Síndrome serotonérgica

A administração conjunta de um ISRS e um IMAO, L-triptofano ou lítio pode aumentar as concentrações plasmáticas da serotonina até níveis tóxicos, produzindo uma constelação de sintomas denominada síndrome serotonérgica. Essa síndrome grave e potencialmente fatal de hiperestimulação serotonérgica compreende, em ordem de aparecimento à medida que a condição piora: (1) diarreia; (2) inquietação; (3) agitação extrema, hiper-reflexia e instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais; (4) mioclonias, convulsões, hipertermia, calafrios incontroláveis e rigidez; (5) *delirium*, coma, estado de mal epilético, colapso cardiovascular e morte.

O tratamento da síndrome serotonérgica consiste na remoção dos agentes causadores e na rápida instituição de tratamento de suporte com nitroglicerina, ciproeptadina, metisergida, compressas frias, clorpromazina, dantroleno, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes, ventilação mecânica e agentes paralisantes.

Sudorese

Alguns pacientes, quando tratados com ISRSs, experimentam sudorese, que não está relacionada com a temperatura do ambiente. A sudorese noturna pode molhar os lençóis, requerendo a troca da roupa de cama. A terazosina, 1 a 2 mg por dia, costuma ser é muito eficaz no combate à sudorese.

Abstinência de ISRSs

A interrupção abrupta do uso de ISRSs, especialmente daqueles com meia-vida mais curta, como a paroxetina ou a fluvoxamina, tem sido associada a uma síndrome de abstinência, que pode incluir tonturas, fraqueza, náuseas, cefaleia, depressão de rebote, ansiedade, insônia, dificuldades de concentração, sintomas respiratórios de vias aéreas superiores, parestesias e sintomas tipo enxaqueca. Essa síndrome, em geral, não aparece antes de seis semanas de tratamento e costuma resolver-se espontaneamente em três semanas. Os indivíduos que experimentam efeitos adversos transitórios nas primeiras semanas de tratamento com ISRSs têm maior probabilidade de manifestar sintomas de abstinência.

A fluoxetina é o ISRS com menor probabilidade de associação a essa síndrome, porque a meia-vida de seu metabólito é de mais de uma semana, de modo que o fármaco promove sua própria retirada lentamente. Portanto, ela tem sido utilizada em alguns casos para o tratamento da síndrome de supressão causada pela retirada de outros ISRSs. Apesar disso, a fluoxetina pode ocasionar uma síndrome de retirada tardia e atenuada.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os ISRSs não interferem na maioria dos outros medicamentos. Uma síndrome serotonérgica (Tab. 27.3) pode desenvolver-se com a administração concomitante de IMAOs, triptofano, lítio ou de outros antidepressivos que inibem a recaptação da serotonina. A fluoxetina, a sertralina e a paroxetina podem elevar as concentrações plasmáticas dos ADTs, o que pode causar toxicidade clínica. Diversas interações farmacocinéticas potenciais foram descritas, com base em análises *in vitro* das isoenzimas do CYP (ver Tab. 1.2, no Cap. 1), mas interações clinicamente relevantes são raras.

Os ISRSs, particularmente a fluvoxamina, não devem ser utilizados com a clozapina devido à elevação das concentrações desta última, podendo resultar em convulsões. Os ISRSs podem aumentar a duração e a gravidade das alucinações induzidas pelo zolpidem.

TABELA 27.3
Síndrome serotonérgica

Diarreia	Mioclonias
Sudorese	Reflexos hiper-reativos
Tremor	Desorientação
Ataxia	Labilidade de humor

Fluoxetina

A fluoxetina pode ser administrada com medicamentos tricíclicos, mas o clínico deve utilizar doses baixas destes últimos. Visto que é metabolizada pela enzima hepática CYP 2D6, a fluoxetina pode interferir no metabolismo de outros medicamentos nos 7% da população que têm uma isoforma ineficiente dessa enzima, os denominados maus metabolizadores. A fluoxetina pode reduzir o metabolismo da carbamazepina, de agentes antineoplásicos, do diazepam e da fenitoína. Foram descritas interações medicamentosas com a fluoxetina que podem afetar os níveis plasmáticos de benzodiazepínicos, de antipsicóticos e do lítio. A fluoxetina não interage com a varfarina, a tolbutamida ou a clorotiazida.

Sertralina

A sertralina pode deslocar a varfarina das proteínas do plasma e aumentar o tempo de protrombina. Os dados de interações desse medicamento ratificam um perfil de modo geral similar ao da fluoxetina, embora a sertralina não interaja de forma tão intensa com a enzima CYP 2D6.

Paroxetina

A paroxetina tem um risco mais alto de interações medicamentosas do que a fluoxetina e a sertralina, porque é um inibidor mais potente da enzima CYP 2D6. A cimetidina pode aumentar as concentrações da sertralina e da paroxetina; o fenobarbital e a fenitoína podem reduzir as concentrações da paroxetina. Devido ao potencial para interações com a enzima CYP 2D6, a coadministração de paroxetina e outros antidepressivos, fenotiazinas e antiarrítmicos deve ser realizada com cuidado. A paroxetina pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina. A coadministração de paroxetina e tramadol pode precipitar uma síndrome serotonérgica em indivíduos idosos.

Fluvoxamina

Entre os ISRSs, a fluvoxamina parece apresentar o maior risco de interações medicamentosas. Ela é metabolizada pela enzima CYP 3A4, que pode ser inibida pelo cetoconazol. Pode aumentar a meia-vida do alprazolam, do triazolam e do diazepam, portanto não deve ser coadministrada com esses agentes. Também pode aumentar três vezes os níveis da teofilina e duas vezes os da varfarina, com consequências clínicas significativas; dessa forma, os níveis séricos desses medicamentos devem ser estritamente monitorados, e as doses, ajustadas de acordo. A fluvoxamina eleva as concentrações e pode aumentar a atividade da clozapina, da carbamazepina, da metadona, do propranolol e do diltiazem. Ela não demonstra interações significativas com o lorazepam ou a digoxina.

Citalopram

O citalopram não é um inibidor potente de quaisquer das enzimas do CYP. A administração concomitante da cimetidina aumenta as concentrações do citalopram em cerca de 40%. Ele não afeta de modo significativo o metabolismo da digoxina, do lítio, da varfarina, da carbamazepina e da imipramina, nem seu metabolismo é consideravelmente influenciado por eles. O citalopram aumenta as concentrações plasmáticas do metoprolol em duas vezes, mas isso, em geral, não tem efeito sobre a pressão arterial ou a frequência cardíaca. Dados sobre a coadministração de citalopram e potentes inibidores da CYP 3A4 ou CYP 2D6 não estão disponíveis.

Escitalopram

O escitalopram é um inibidor moderado da CYP 2D6 e demonstrou aumentar de forma significativa as concentrações da desipramina e do metoprolol.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Os ISRSs não interferem em qualquer teste laboratorial.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Fluoxetina

A fluoxetina encontra-se disponível em cápsulas de 10 e 20 mg, comprimidos sulcados de 10 mg, cápsula revestida entérica de 90 mg para administração uma vez por semana e concentrado oral (20 mg/5 mL).* Também é comercializada diretamente para o TDPM, tendo nome comercial específico. Para a depressão, a dose inicial, em geral, é de 10 a 20 mg ao dia por via oral, na maioria das vezes administrada pela manhã, visto que a insônia é um efeito adverso potencial desse medicamento. A fluoxetina deve ser administrada com alimentos para minimizar as possíveis náuseas. A longa meia-vida do fármaco e de seu metabólito requer quatro semanas para atingir níveis estáveis de concentração plasmática. Para o tratamento da depressão, 20 mg são, com frequência, tão eficazes quanto doses mais altas. A dose máxima recomendada pelo fabricante é de 80 mg ao dia. Para minimizar os efeitos colaterais de ansiedade e inquietação, alguns médicos iniciam o uso da fluoxetina com 5 a 10 mg diários, também com os comprimidos sulcados de 10 mg ou utilizando a preparação líquida. De forma alternativa, devido a sua meia-vida longa, a utilização pode ser iniciada com um esquema de administração em dias alternados. A dose da fluoxetina e de outros ISRSs eficaz para outras indicações pode diferir da utilizada geralmente para depressão.

* N. de R. T.: No Brasil, a apresentação líquida da fluoxetina tem concentração de 20 mg/mL (gotas).

Sertralina

A sertralina está disponível em comprimidos sulcados de 25, 50 e 100 mg. Para o tratamento da depressão, ela deve ser iniciada com 50 mg uma vez ao dia. Para limitar os efeitos GIs, alguns médicos começam com 25 mg ao dia e aumentam para 50 mg ao dia após três semanas. Os pacientes que não respondem depois de uma a três semanas podem beneficiar-se de acréscimos de 50 mg a cada semana até o máximo de 200 mg uma vez ao dia. A sertralina pode ser administrada pela manhã ou à noite. A ingestão após os alimentos pode reduzir os efeitos adversos GIs. O concentrado oral da sertralina (1 mL = 20 mg) tem 12% de conteúdo de álcool e deve ser diluído antes de ser usado.* Quando utilizada para tratar o transtorno de pânico, deve ser iniciada com 25 mg, para reduzir o risco de provocar um ataque de pânico.

Paroxetina

A paroxetina de liberação imediata está disponível em comprimidos sulcados de 20 mg; em comprimidos não sulcados de 10, 30 e 40 mg; e em suspensão oral sabor laranja de 10 mg/5 mL*. A utilização da paroxetina no tratamento da depressão é geralmente iniciada com 10 a 20 mg ao dia. Um aumento da dosagem deve ser considerado quando não for observada resposta adequada em uma a três semanas; então, o clínico pode iniciar um aumento gradativo da dose, com acréscimos de 10 mg em intervalos semanais até o máximo de 50 mg diários. Os indivíduos que experimentam indisposição GI podem beneficiar-se ingerindo o medicamento com alimentos. A paroxetina pode ser usada inicialmente em uma dose única diária à noite; quantidades maiores devem ser divididas em duas doses ao dia.

Uma formulação de liberação tardia, a paroxetina CR, está disponível em comprimidos de 12,5, 25 e 37,5 mg. Sua dose inicial para depressão é de 25 mg ao dia, e, para o transtorno de pânico, 12,5 mg ao dia.

A paroxetina é o ISRS com maior probabilidade de produzir síndrome de retirada, porque as concentrações plasmáticas caem rapidamente na ausência de doses contínuas. Para limitar a ocorrência de sintomas de abstinência, sua interrupção deve ser gradativa, com reduções da dose a cada duas a três semanas.

Fluvoxamina

A fluvoxamina é o único ISRS não aprovado como antidepressivo pela FDA. É indicado para o transtorno de ansiedade social e o TOC. Encontra-se disponível em comprimidos não sulcados de 25 mg e em comprimidos sulcados de 50 e 100 mg. A dosagem eficaz vai de 50 a 300 mg ao dia. A dose de início habitual é de 50 mg uma vez ao dia, ao deitar, na primeira semana; depois, pode ser ajustada de acordo com os efeitos adversos e a resposta clínica. Dosagens acima de 100 mg por dia podem ser divididas em duas doses diárias. Pode ser necessária a redução temporária da dose ou seu aumento mais lento, se ocorrerem náuseas nas primeiras

* N. de R. T.: Apresentação não disponível no Brasil.

duas semanas do tratamento. Embora a fluvoxamina também possa ser administrada em uma dose única noturna para minimizar os eventos adversos, sua meia-vida curta pode ocasionar efeitos de retirada entre doses. Uma formulação de liberação estendida* encontra-se disponível em doses de 100 e 150 mg.

Todas as formulações de fluvoxamina devem ser ingeridas com alimentos, sem ser mastigadas.

A interrupção abrupta da fluvoxamina pode produzir síndrome de retirada devido a sua meia-vida curta.

Citalopram

O citalopram está disponível em comprimidos sulcados de 20 e 40 mg e preparação líquida de 10 mg/5 mL.* A dose inicial habitual é de 20 mg ao dia na primeira semana, sendo aumentada, após, em geral, até 40 mg ao dia. Para idosos ou indivíduos com comprometimento hepático, são recomendados 20 mg ao dia, com aumento para 40 mg diários apenas se não houver resposta com a dose anterior. Os comprimidos devem ser ingeridos uma vez ao dia, de manhã ou à noite, com ou sem alimentos.

Escitalopram

O escitalopram está disponível em comprimidos sulcados de 10 e 20 mg, bem como em solução oral na concentração de 5 mg/5 mL.** A dose recomendada é de 10 mg ao dia. Em ensaios clínicos, não foi observado benefício adicional com a administração de 20 mg ao dia.

Perda de eficácia

Alguns pacientes relatam resposta diminuída aos ISRSs com a recorrência de sintomas depressivos após um período (p. ex., quatro a seis meses). O mecanismo exato é desconhecido. Manejos possíveis para a atenuação da resposta aos ISRSs incluem aumento ou redução da dose, diminuição gradativa da dose e, a seguir, nova tentativa com o mesmo medicamento, mudança para outro ISRS ou antidepressivo não ISRS e potencialização com bupropiona ou outro agente.

CLORIDRATO DE VILAZODONA

A vilazodona é o medicamento mais recente indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior. Do mesmo modo que os ISRSs, a vilazodona aumenta a atividade serotonérgica mediante inibição seletiva da recaptação da serotonina. Contudo, é, também, um agonista parcial dos receptores serotonérgicos 5-HT_{1A};

* N. de R. T.: Apresentação não disponível no Brasil.

** N. de R. T.: No Brasil, a apresentação líquida do escitalopram tem concentração de 20 mg/mL (gotas).

entretanto, o resultado final dessa ação sobre a transmissão serotonérgica e seu papel na ação antidepressiva da vilazodona continuam desconhecidos, mas são responsáveis pela ausência de efeitos colaterais sexuais significativos durante os ensaios clínicos. A eficácia desse medicamento além de oito semanas de tratamento não foi estudada. Sua atividade é devida principalmente ao medicamento de origem. A farmacocinética da vilazodona (5 mg a 80 mg) é proporcional à dose. Os níveis plasmáticos estáveis são atingidos em cerca de três dias. A eliminação desse medicamento é feita sobretudo pelo metabolismo hepático, com meia-vida terminal de aproximadamente 25 horas.

Formas farmacêuticas

A vilazodona encontra-se disponível em comprimidos de 10, 20 e 40 mg.*

Dosagem e administração

A dose recomendada de vilazodona é de 40 mg uma vez ao dia. Essa quantidade é alcançada gradativamente, partindo-se de uma dose inicial de 10 mg uma vez ao dia, durante sete dias, seguida por uma dose diária de 20 mg por mais sete dias, e depois aumentando-se para 40 mg uma vez ao dia. A vilazodona deve ser ingerida com alimentos; caso contrário, pode resultar em concentrações inadequadas e menor eficácia. No caso de interrupção do tratamento, a dosagem deve ser reduzida gradualmente, a fim de evitar os sintomas de abstinência.

Interações

Como a maioria dos antidepressivos, a vilazodona não deve ser usada com um IMAO ou antes de 14 dias após suspender ou iniciar um IMAO.

A dose de vilazodona deve ser reduzida para 20 mg, quando coadministrada com fortes inibidores da CYP 3A4. Seu uso concomitante com indutores da CYP 3A4 pode resultar em concentrações inadequadas do medicamento e, por conseguinte, em menor eficácia. O efeito dos indutores da CYP 3A sobre a exposição sistêmica da vilazodona não foi avaliado.

Reações adversas

As reações adversas mais comuns observadas durante os ensaios clínicos foram diarreia, náusea, vômito e insônia. O efeito da vilazodona (20, 40, 60 e 80 mg) sobre o intervalo QTc foi avaliado por meio de um estudo minucioso em 157 indivíduos sadios. Esse estudo, realizado em grupos randomizados paralelos, controlados por moxifloxacin 400 mg e por placebo, demonstrou capacidade para detectar pequenos efeitos. O limite superior do intervalo de confiança de 90% para o maior intervalo de QTc corrigido pelo valor de referência e ajustado por placebo estava

* N. de R. T.: Medicamento não comercializado no Brasil.

abaixo de 10 milissegundos, com base no método de correção individual (QTcI). Isso está abaixo do limiar para os cuidados clínicos. No entanto, não se sabe se a dose de 80 mg é adequada para representar uma condição de alta exposição clínica. As reações adversas associadas à *overdose* de vilazodona em doses de 200 a 280 mg, como observado nos ensaios clínicos, incluíram síndrome serotonérgica, letargia, inquietação, alucinações e desorientação.

Não há dados controlados de humanos com relação ao uso de vilazodona durante a gestação, nem sobre as concentrações desse medicamento no leite materno.

A segurança e a eficácia da vilazodona em pacientes pediátricos não foram estudadas. Nenhum ajuste de dose é recomendado com base na faixa etária, nem em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado ou com prejuízo renal leve, moderado ou grave. A vilazodona não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave.

28

Antagonistas de serotonina e dopamina e medicamentos de ação similar (antipsicóticos de segunda geração ou atípicos)

Os antagonistas de serotonina e dopamina (ASDs), também conhecidos como antipsicóticos de segunda geração ou atípicos, têm justificado verdadeiramente as numerosas terminologias que definem seu papel como agentes psicotrópicos. O termo *atípico* refere-se a sua principal diferença dos antipsicóticos típicos ou convencionais, porque têm aplicação mais ampla do que os antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs) de primeira geração. Desde a edição anterior, todos os medicamentos antipsicóticos de segunda geração receberam aprovação para serem usados como monoterapia ou terapia coadjuvante no tratamento do transtorno bipolar, alguns também tendo sido liberados para o manejo do transtorno depressivo maior (TDM), e outros para uso no transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Devido às diversas indicações para cada antipsicótico, foi acrescida uma seção para cada medicamento, especificando suas indicações aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Os antipsicóticos de segunda geração incluem a risperidona e a risperidona de longa ação, a olanzapina e a olanzapina para suspensão injetável de liberação estendida, a quetiapina e a quetiapina XR, a ziprasidona, o aripiprazol, a paliperidona, o palmitato de paliperidona, a asenapina, a lurasidona, a clozapina e a iloperidona.

MECANISMOS DE AÇÃO

A denominação ASDs define seu perfil neurorreceptor com uma proporção mais alta de bloqueio dos receptores da serotonina tipo 2 ($5\text{-}HT_2$) em relação ao dos receptores de dopamina tipo 2 (D_2) do que os típicos ou convencionais, os ARDs, que anteriormente eram a base principal do tratamento. Todos têm diferentes estruturas químicas, afinidades pelos receptores e perfis de efeitos colaterais. Nenhum ASD é idêntico em sua combinação de afinidades pelos receptores, e a contribuição relativa de cada interação com o receptor para os efeitos clínicos é desconhecida.

Os ASDs também parecem mais específicos para o sistema de dopamina mesolímbico do que o do estriado e, em alguns casos, estão associados a uma dissociação rápida do receptor D_2. Existe a hipótese de que essas propriedades sejam responsáveis pelo aumento da tolerabilidade associada aos ASDs. Os medicamentos de segunda geração substituíram, em grande parte, os ARDs, porque são considerados de menor risco de efeitos colaterais extrapiramidais (EEPs) e, assim, eliminam a necessidade de agentes anticolinérgicos. Também são eficazes para o tratamento do transtorno bipolar e outras psicopatologias do humor com características

psicóticas, maníacas ou depressivas. Alguns são ainda aprovados para o tratamento do TDM e indicados para o manejo do TAG.

Risco de aumento de peso. Embora associados a um risco reduzido, mas não isentos de EEPs, alguns medicamentos desse grupo frequentemente produzem aumento de peso substancial que, por sua vez, eleva o potencial para o desenvolvimento de diabetes melito. Embora a olanzapina e a clozapina pareçam as responsáveis pela maioria dos casos de diabetes melito induzido por medicamentos e não tenha sido comprovado que a ziprasidona e o aripiprazol envolvam esse risco, a FDA exige que todos os ASDs tragam um aviso na bula de que os pacientes que os utilizam devem ser rigorosamente monitorados, recomendando as seguintes diretrizes quanto a todos os antipsicóticos de segunda geração.

1. Obtenção da história pessoal e familiar de obesidade, diabetes, dislipidemia, hipertensão e doença cardiovascular.
2. Verificação de peso e altura (de modo a ser calculado o índice de massa corporal).
3. Medição da circunferência abdominal (no nível do umbigo).
4. Avaliação da pressão arterial.
5. Verificação do nível de glicose no plasma em jejum.
6. Obtenção do perfil lipídico em jejum.

Os pacientes com diabetes preexistente devem ser monitorados regularmente, incluindo os níveis de HgA1C e, em alguns casos, de insulina. Entre esses fármacos, a clozapina situa-se à parte, uma vez que não é considerada um agente de primeira linha, por causa dos efeitos colaterais e da necessidade de exames de sangue semanais. Mesmo sendo muito eficaz no tratamento da mania e da depressão, a clozapina não recebeu indicação da FDA para uso nessas condições.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Embora aprovados inicialmente para o tratamento de esquizofrenia e mania aguda, alguns desses medicamentos também receberam indicação, como terapia coadjuvante, na depressão resistente ao tratamento e no TDM. São também úteis no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e dos transtornos de ansiedade. Embora os médicos costumem usá-los nos transtornos da conduta associados à demência, a totalidade dos ASDs porta um aviso da FDA com relação aos efeitos adversos que podem surgir quando administrados em idosos com psicoses associadas à demência, porque tais pacientes têm um risco aumentado (1,6 a 1,7 vezes) de morte quando comparados aos que recebem placebo. Todos esses agentes são considerados de primeira linha para a esquizofrenia, exceto a clozapina, por causar efeitos hematológicos adversos que necessitam de exames de sangue semanais.

Esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo. Os ASDs são eficazes para o tratamento de psicoses agudas e crônicas, como a esquizofrenia e o transtorno esquizoafetivo, tanto em adultos quanto em adolescentes. Eles são tão bons ou melhores do que os antipsicóticos típicos (ARDs) para o tratamento de sintomas positivos da esquizofrenia e claramente superiores aos ARDs para o manejo dos sintomas negativos. Comparados com indivíduos tratados com ARDs, aqueles que receberam ASDs têm menos recidivas e necessitam de hospitalizações menos frequentes, menos visitas ao pronto-socorro, menos contatos telefônicos com os profissionais de saúde mental e menos intervenções ambulatoriais.

Visto que a clozapina tem efeitos adversos que potencialmente ameaçam a vida, é apropriada somente para pacientes com esquizofrenia resistentes a todos os outros antipsicóticos. Outras indicações da clozapina incluem o tratamento de discinesia tardia grave – que pode ser revertida com doses elevadas em alguns casos – e de indivíduos com baixo limiar para sintomas extrapiramidais. As pessoas que toleram a clozapina suportam bem o tratamento a longo prazo. Sua eficácia pode ser potencializada com risperidona, que aumenta as suas concentrações e, às vezes, resulta em melhora clínica acentuada.

A Tabela 28.1 mostra uma comparação das dosagens habituais de alguns antipsicóticos de segunda geração disponíveis para a esquizofrenia.

Transtornos do humor. Todos os ASDs receberam aprovação pela FDA para o tratamento da mania aguda. Alguns agentes, incluindo o aripiprazol, a olanzapina, a quetiapina e a quetiapina XR, também receberam aprovação para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar, como monoterapia ou terapia auxiliar. Os ASDs melhoram os sintomas depressivos na esquizofrenia, e tanto a experiência clínica quanto os ensaios clínicos mostram que todos os ASDs potencializam os antidepressivos no tratamento agudo do TDM. Recentemente, a olanzapina, em combinação com a fluoxetina, foi aprovada para a depressão resistente ao tratamento, e o aripiprazol e a quetiapina XR estão indicados como terapia auxiliar aos antidepressivos no TDM. A quetiapina e a quetiapina XR também estão aprovadas para o tratamento da depressão bipolar, e uma combinação fixa de olanzapina com fluoxetina está liberada pela FDA para o manejo da depressão bipolar aguda.

Outras indicações. Cerca de 10% dos pacientes com esquizofrenia exibem comportamento visivelmente agressivo ou violento. Os ASDs são eficazes para o tratamento dessa agressividade. Outras indicações *off label* incluem a demência da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), transtornos do espectro autista, transtorno de Tourette, coreia de Huntington e síndrome de Lesch-Nyhan. A risperidona e a olanzapina têm sido utilizadas para controlar a agressividade e o comportamento autodestrutivo em crianças. Esses medicamentos também têm sido coadministrados com os simpatomiméticos, como metilfenidato ou dextroanfetamina, para crianças com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), comórbido com o transtorno desafiador de oposição ou o transtorno da conduta. Os ASDs, especialmente a olanzapina, a quetiapina e a clozapina, são úteis em pacientes com discinesia tardia grave. Os ASDs são eficazes também no tratamento da depressão psicótica e da psicose secundária a traumatismo craniano, demência ou dependência química.

O tratamento com os ASDs reduz o risco de suicídio e intoxicação hídrica em indivíduos com esquizofrenia. Pacienres com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) resistente ao tratamento têm respondido aos ASDs; contudo, algumas pessoas tratadas com ASDs observaram o surgimento de sintomas do TOC. Alguns pacientes com transtorno da personalidade *borderline* podem melhorar com ASDs.

TABELA 28.1
Comparação de dosagens[a] habituais de alguns antipsicóticos de segunda geração disponíveis para a esquizofrenia

Antipsicótico	Dose inicial típica	Amplitude de doses no tratamento de manutenção	Titulação	Dose máxima
Aripiprazol (comprimidos)	10-15 mg 1x/dia	10-30 mg/dia	Aumentos de dose só após 2 semanas.	30 mg/dia
Asenapina	5 mg 2x/dia	10 mg 2x/dia	Titulação desnecessária.	20 mg/dia
Clozapina (comprimidos)	12,5 mg 1 ou 2x/dia	150-300 mg/dia em doses divididas ou 200 mg em dose única à noite	Dose deve ser aumentada para 25-50 mg no 2º dia; a seguir, aumentos diários de 25-50 mg até a dose-alvo de 300-450 mg/dia. Aumentos subsequentes em não mais de 1 ou 2x semanais, em acréscimos ≤ a 100 mg.	900 mg/dia
Iloperidona	1 mg 2x/dia	12-24 mg/dia em doses divididas	Iniciar com 1 mg 2x/dia; depois passar para 2, 4, 6, 8 e 12 mg 2x/dia, no período de 7 dias.	24 mg/dia
Lurasidona	40 mg/dia	40-80 mg/dia	Titulação não necessária.	120 mg/dia
Olanzapina (comprimidos e comprimidos orodispersíveis)	5-10 mg/dia	10-20 mg/dia	Aumentos de dose de 5 mg 1x/dia, quando necessários, em intervalos de não menos de 1 semana.	20 mg/dia
Paliperidona (comprimidos de liberação estendida)	3-9 mg 1x/dia	3-6 mg/dia	Concentração plasmática atinge um pico aproximadamente 24 horas após a dose.	12 mg/dia
Quetiapina (comprimidos)	25 mg 2x/dia	A dose mais baixa necessária para manter a remissão	Aumentos de 25-50 mg 2 ou 3x/dia, nos 2º e 3º dias, quando tolerados, até a dose-alvo de 500 mg diários no 4º dia (fornecidos em 2 ou 3 doses/dia). Se necessários, os ajustes posteriores de dosagem devem ser de 25-50 mg 2x/dia e ocorrer em intervalos de não menos de 2 dias.	800 mg/dia
Risperidona (IM de longa ação)	25-50 mg a cada 2 semanas	Iniciar com risperidona por VO durante 3 semanas	Dose inicial: 25 mg a cada 2 semanas.	50 mg por 2 semanas
Risperidona (comprimidos e solução oral)	1 mg 1x/dia	2-6 mg 1x/dia	Aumento para 2 mg 1x/dia no 2º dia e 4 mg 1x/dia no 3º dia. Em alguns pacientes, pode ser apropriada uma titulação mais lenta. Se necessários ajustes de dosagem, são recomendados aumentos de 1-2 mg/dia em intervalos não inferiores a 1 semana.	16 mg/dia
Ziprasidona (cápsulas)	20 mg 2x/dia com alimentos	20-80 mg 2x/dia	Ajustes de dosagem com base no estado clínico individual podem ser feitos em intervalos de não menos de 2 dias.	80 mg 2x/dia
Ziprasidona (IM)	Para agitação aguda: doses de 10-20 mg, 2 horas, por não mais de 40 mg/dia	Não é aplicável	Para agitação aguda: 10 mg a cada 2 horas: e doses de 20 mg a cada 4 horas, quando necessário; máximo de 40 mg/dia.	Para agitação aguda: 40 mg/dia, até o máximo de 3 dias consecutivos

Nota: Informações fornecidas pela U.S. Prescribing Information para agentes individuais.
[a]Ajustes de dosagem podem ser necessários em populações especiais.
IM: intramuscular; VO: via oral.

Alguns dados sugerem que o tratamento com os ARDs convencionais tem efeitos protetores contra a progressão da esquizofrenia quando utilizados durante o primeiro episódio da psicose. Estudos em curso estão examinando se a utilização dos ASDs nos pacientes com esse risco, com evidência inicial da doença, evita a deterioração e, dessa forma, melhora o resultado a longo prazo.

Efeitos adversos. Os ASDs compartilham um espectro similar de reações adversas, mas diferem consideravelmente em relação a frequência e gravidade de sua ocorrência. Os efeitos colaterais específicos mais comuns com cada ASD são abordados na discussão de cada medicamento.

RISPERIDONA

Indicações

A risperidona é indicada para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia em adultos e para o manejo da esquizofrenia em adolescentes com idades entre 13 e 17 anos. É também indicada para o tratamento a curto prazo de episódios maníacos ou mistos agudos associados ao transtorno bipolar I em adultos, crianças e adolescentes de 10 a 17 anos. A combinação de risperidona com lítio ou valproato é indicada para o tratamento a curto prazo de episódios maníacos ou mistos agudos associados ao transtorno bipolar I.

A risperidona é, ainda, indicada para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista em crianças e adolescentes de 5 a 16 anos de idade, incluindo sintomas de agressão a terceiros, autoagressão deliberada, acessos de raiva temperamentais e humor rapidamente variável.

Farmacologia

A risperidona é um benzisoxazol e sofre extenso metabolismo de primeira passagem pelo fígado em 9-hidroxi-risperidona, um metabólito com atividade antipsicótica equivalente. O pico dos níveis plasmáticos do composto original ocorre dentro de 1 hora, e o do metabólito, em 3 horas. A risperidona tem uma bioatividade de 70%. A meia-vida combinada da risperidona e da 9-hidroxi-risperidona tem a média de 20 horas, de modo que é eficaz com uma dose por dia. A risperidona é um antagonista dos receptores serotonérgicos tipo 2A ($5\text{-}HT_{2A}$), dopaminérgicos D_2, α_1 e α_2- adrenérgicos e histaminérgicos H_1. Tem baixa afinidade pelos receptores α-adrenérgicos e pelos colinérgicos muscarínicos. Embora seja um potente antagonista dos receptores D_2, como o haloperidol, a risperidona exibe uma probabilidade muito menor do que o haloperidol de causar sintomas extrapiramidais em humanos, quando utilizada em dose inferior a 6 mg/dia.

Dosagens

A faixa de dosagem recomendada e a frequência das doses da risperidona foram modificadas desde que o medicamento foi utilizado clinicamente pela primeira

vez. Ela está disponível em comprimidos de 0,25, 0,5, 1, 2, 3 e 4 mg e em solução oral de 1 mg/mL. A dose inicial, em geral, é 1 a 2 mg à noite, podendo ser aumentada para 4 mg por dia. Estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET) demonstraram que as doses de 1 a 4 mg por dia proporcionam o bloqueio de D_2 necessário para um efeito terapêutico. No início, acreditava-se que, devido a sua meia-vida curta de eliminação, a risperidona deveria ser administrada duas vezes ao dia, mas estudos verificaram a mesma eficácia com uma dose única diária. As doses acima de 6 mg ao dia estão associadas à incidência mais alta de efeitos adversos, particularmente sintomas extrapiramidais. Não há correlação entre as concentrações plasmáticas e o efeito terapêutico. As diretrizes sobre dosagens para adolescentes e crianças são diferentes das destinadas aos adultos, estabelecendo doses iniciais menores.

Efeitos colaterais

Os efeitos extrapiramidais da risperidona são, em grande parte, dose-dependentes, e há uma tendência a se utilizar doses mais baixas do que as recomendadas inicialmente. Aumenro de peso, ansiedade, náuseas e vômitos, rinite, disfunção erétil, disfunção orgásmica e aumento da pigmentação estão associados à utilização da risperidona. As razões mais comuns para a interrupção do uso do medicamento são os sintomas extrapiramidais, tonturas, hipercinesia, sonolência e náuseas. Pode ocorrer elevação substancial da prolactina. O aumento de peso produzido pelo uso ocorre com mais frequência em crianças do que em adultos.

A risperidona também está disponível em comprimidos orodispersíveis, de 0,5, 1 e 2 mg, e em uma formulação de depósito (*depot*), que é administrada como uma injeção intramuscular (IM) a cada duas semanas. A dose pode ser de 25, 50 ou 75 mg. A risperidona oral deve ser coadministrada com a de depósito nas primeiras três semanas, antes de ser suspensa.

Interações medicamentosas

A inibição da isoenzima 2D6 do citocromo P450 (CYP) por medicamentos como a paroxetina ou a fluoxetina pode bloquear a formação do metabólito ativo da risperidona. Esta causa uma fraca inibição da CYP 2D6 e tem pouco efeito sobre outros agentes. A utilização combinada da risperidona com um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) pode resultar em elevação significativa da prolactina, com galactorreia e aumento associado das mamas.

PALIPERIDONA

Indicações

A paliperidona é indicada para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia, bem como para o manejo agudo do transtorno esquizoafetivo. Além disso, é útil como monoterapia ou como intervenção coadjuvante de estabilizadores do humor ou antidepressivos.

Farmacologia

A paliperidona é um derivado do benzisoxazol e o maior metabólito ativo da risperidona, sendo aprovada pela FDA para o tratamento de esquizofrenia. O pico de suas concentrações plasmáticas ($C_{máx}$) é alcançado aproximadamente 24 horas após a administração da dose, e suas concentrações plasmáticas estáveis são atingidas em quatro a cinco dias. As isoenzimas hepáticas CYP 2D6 e CYP 3A4 desempenham um papel limitado no metabolismo e na eliminação da paliperidona, por isso não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado.

Dosagem

Esse medicamento encontra-se disponível em comprimidos de 3, 6 e 9 mg. A dose recomendada é de 6 mg uma deve ser vez ao dia, administrada pela manhã. Pode ser ingerida com ou sem alimentos e deve ser engolida inteira. Também é encontrada como comprimidos de liberação estendida, de 3, 6 e 9 mg, administrados em uma dose diária. Recomenda-se a administração de não mais de 12 mg por dia.

Efeitos colaterais

A dose de paliperidona deve ser reduzida em pacientes com comprometimento renal. Esse medicamento pode causar maior sensibilidade a temperaturas extremas, como condições de muito calor ou muito frio, e aumento no intervalo QT (QTc), devendo ser evitado em combinação com outros fármacos que causem prolongamento do intervalo QT. Além disso, pode causar hipotensão ortostática, taquicardia, sonolência, acatisia, distonia, sintomas extrapiramidais e parkinsonismo.

Outras formulações

O palmitato de paliperidona é um medicamento antipsicótico atípico, injetável, de uso uma vez por mês, aprovado pela FDA para tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia. Esse éster de palmitato de paliperidona é uma suspensão aquosa que utiliza moléculas de nanocristal. O medicamento liberado atinge sua concentração plasmática estável em pouco tempo, e os níveis plasmáticos de paliperidona ativa são atingidos no primeiro dia. A meia-vida da formulação é de 25 a 49 dias. Não há necessidade de formulação oral concomitante. Enquanto a coadministração com a carbamazepina reduz os níveis de paliperidona, a coadministração com o divalproato produz seu aumento. Até 60% de paliperidona é excretada de forma inalterada pelos rins; logo, os pacientes com função renal comprometida necessitam de uma dosagem mais baixa.

Dosagem (palmitato de paliperidona)

O palmitato de paliperidona encontra-se disponível em formulações de 39, 78, 117, 156 e 234 mg. A dose de 234 mg dessa formulação é equivalente a 12 mg de

paliperidona oral, 117 mg a 6 mg, e 39 a 78 mg a 3 mg, respectivamente. O palmitato de paliperidona é administrado em duas doses consecutivas por injeção IM no músculo deltoide – a primeira de 234 mg, e, depois de 7 a 10 dias, a segunda, de 156 mg. São recomendadas injeções mensais de 117 mg, ainda que possam ser usadas dosagens mais altas ou mais baixas, dependendo da situação clínica. As duas primeiras injeções devem ser no músculo deltoide, porque as concentrações plasmáticas são 28% mais altas com a administração nesse músculo do que no glúteo. As injeções subsequentes podem ser revesadas entre o deltoide e a região glútea.

OLANZAPINA

Indicações

A olanzapina é indicada para o tratamento de esquizofrenia. Sua formulação oral é destinada para uso como monoterapia aguda de episódios maníacos ou mistos associados ao transtorno bipolar I e para o tratamento de manutenção desse transtorno. Essa formulação também é indicada para o tratamento de episódios maníacos ou mistos associados ao transtorno bipolar I como tratamento coadjuvante associado ao lítio ou ao valproato. A olanzapina ainda pode ser usada em combinação com a fluoxetina, para o tratamento de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I.

A olanzapina oral combinada com a fluoxetina é útil para a depressão resistente ao tratamento. Como monoterapia, ela não está indicada para esse tipo de depressão.

Farmacologia

Aproximadamente 85% da olanzapina é absorvida pelo trato gastrintestinal (GI), e cerca de 40% da dose é inativada pelo metabolismo hepático de primeira passagem. O pico de concentrações é atingido em 5 horas, e a meia-vida média é de 31 horas (faixa de 21 a 54 horas). A olanzapina é administrada em dose única diária. Além do antagonismo aos receptores 5-HT_{2A} e D_2, a olanzapina é antagonista dos receptores D_1, D_4, α_1, 5-HT_{1A}, muscarínicos M_1 a M_5 e H_1.

Dosagens

A olanzapina está disponível em comprimidos de 2,5, 5, 7,5, 10, 15 e 20 mg. A dose inicial para a psicose é, em geral, de 5 a 10 mg, e, para a mania aguda, de 10 a 15 mg, administrados uma vez ao dia. Também é encontrada em comprimidos orodispersíveis de 5, 10, 15 e 20 mg, que são úteis em pacientes com dificuldade para engolir os comprimidos ou que ocultam o medicamento na boca.

Recomenda-se uma dose diária inicial de 5 a 10 mg. Após uma semana, a dose pode ser aumentada para 10 mg ao dia. Devido a sua longa meia-vida, deve-se esperar uma semana para atingir cada novo estado de concentração plasmática estável. As doses de uso clínico variam, sendo que as de 5 a 20 mg ao dia são utilizadas com mais frequência, mas as de 30 a 40 mg ao dia podem ser necessárias em pacientes resistentes ao tratamento. Cabe a advertência, contudo, de que as doses mais altas estão associadas a aumento de sintomas extrapiramidais e outros efeitos adversos, e que as doses acima de 20 mg ao dia não foram incluídas nos principais ensaios que levaram à aprovação da olanzapina.

A forma parenteral de olanzapina é indicada para o tratamento de agitação aguda associada a esquizofrenia e transtorno bipolar, e a dosagem IM é de 10 mg. A coadministração de olanzapina com benzodiazepínicos não está aprovada.

Outras formulações

Esse medicamento está disponível também como uma suspensão injetável de liberação estendida, ou seja, uma injeção IM atípica de longa ação indicada para o tratamento de esquizofrenia. A olanzapina é injetada profundamente na região glútea e não deve ser administrada pelas vias intravenosa e subcutânea, tampouco pela via IM deltoidiana. Antes de aplicar a injeção, é necessário aspirar a seringa por alguns segundos, a fim de garantir que nenhum vestígio de sangue seja visível. Essa injeção pode ser administrada a cada duas ou quatro semanas, dependendo das diretrizes sobre as dosagens.

A bula da olanzapina contém um aviso sobre a possível síndrome de sedação e *delirium* pós-injeção (SSDP). Os pacientes encontram-se em risco de sedação grave (incluindo o coma), devendo ser observados durante 3 horas após cada injeção, em serviço de emergência ou clínica apropriada. Em estudos controlados, todos os pacientes com SSDP se recuperaram, e não houve relato de morte. Postula-se que a SSDP é secundária à elevação dos níveis de olanzapina, decorrente de ruptura acidental de um vaso sanguíneo, causando extrema sedação e *delirium*. Os pacientes devem ter manejo clínico adequado e, caso necessário, devem ser monitorados em locais preparados para ressuscitação.

Interações medicamentosas

A fluvoxamina e a cimetidina aumentam as concentrações séricas de olanzapina, enquanto a carbamazepina e a fenitoína reduzem. O etanol aumenta sua absorção em mais de 25%, produzindo maior sedação. A olanzapina exerce efeito discreto sobre o metabolismo de outros medicamentos.

Efeitos colaterais

Assim como a clozapina, a olanzapina causa, de modo consistente, aumento de peso maior e mais frequente do que outros antipsicóticos atípicos. Esse efeito não é dose-dependente e segue ao longo do tempo. Dados de ensaios clínicos sugerem que o pico se dá após nove meses, e é possível que continue a aumentar mais lentamente. Sonolência, boca seca, tonturas, constipação, dispepsia, aumento do apetite, acatisia e tremor estão associados à utilização da olanzapina. Um pequeno número de pacientes (2%) pode ter de interromper a utilização do medicamento devido à elevação das transaminases. Há risco relacionado à dose de ocorrência de

EEPs. O fabricante recomenda avaliação "periódica" da glicose sanguínea e das transaminases durante o tratamento com olanzapina. Há uma advertência obrigatória da FDA sobre um aumento de risco de acidente vascular encefálico em pacientes com demência tratados com olanzapina, mas esse risco é pequeno e superado pela melhora do controle comportamental que o tratamento pode produzir.

QUETIAPINA

Indicações

A quetiapina é indicada para o tratamento de esquizofrenia, bem como para a intervenção aguda de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar I, como monoterapia ou como coadjuvante ao lítio ou ao divalproato. Também está indicada como monoterapia na fase aguda de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar I e como tratamento de manutenção no transtorno bipolar I como coadjuvante ao lítio ou ao divalproato.

Farmacologia

A quetiapina é uma dibenzotiazepina estruturalmente relacionada com a clozapina, mas difere de forma significativa desse agente quanto aos efeitos bioquímicos. É rapidamente absorvida pelo trato GI, atingindo o pico de concentrações plasmáticas em 1 a 2 horas. A meia-vida, com níveis plasmáticos estáveis, é de cerca de 7 horas, e a posologia ideal é de duas ou três vezes ao dia. A quetiapina, além de ser antagonista dos receptores D_2 e 5-HT_2, também bloqueia os receptores 5-HT_6, D_1 e H_1 e os α_1 e α_2. Todavia, não bloqueia os receptores muscarínicos, nem os benzodiazepínicos. O antagonismo aos receptores pela quetiapina é, em geral, menor do que o de outros medicamentos antipsicóticos, fazendo com que ela não seja associada a sintomas extrapiramidais.

Dosagens

A quetiapina está disponível em comprimidos de 25, 100 e 200 mg. Com base em dados de ensaios clínicos, o fabricante da quetiapina recomenda que ela deve ser iniciada com 25 mg duas vezes ao dia, com as doses aumentadas a seguir em 25 a 50 mg ao dia a cada dois ou três dias até o alvo de 300 a 400 mg diários. Estudos demonstraram eficácia na faixa de 300 a 800 mg ao dia. Na realidade, doses mais agressivas são toleradas e mais eficazes. Tornou-se evidente que a dose-alvo pode ser atingida com maior rapidez e que alguns pacientes se beneficiam com doses de até 1.200 a 1.600 mg ao dia. Apesar da curta meia-vida de eliminação, a quetiapina pode ser administrada em muitos pacientes uma vez ao dia. Isso é compatível com a observação de que a ocupação do receptor de quetiapina permanece estável mesmo quando a concentração no sangue declina substancialmente. A quetiapina tem sido utilizada em doses de 25 a 300 mg à noite, para insônia.

Outras formulações

A quetiapina XR tem biodisponibilidade comparável à de uma dose equivalente de quetiapina administrada duas ou três vezes ao dia. A quetiapina XR é dada uma vez ao dia, preferentemente à noite, 3 a 4 horas antes de deitar, sem alimentos ou com um lanche leve para evitar aumento na $C_{máx}$. A dose habitual de início é de 300 mg e pode ser aumentada para 400 a 800 mg.

Além de todas as suas indicações já mencionadas, esse medicamento é usado também como terapia auxiliar aos antidepressivos no TDM.

Interações medicamentosas

As interações potenciais entre a quetiapina e outros medicamentos foram bem estudadas. Exceto o achado de que a fenitoína aumenta em cinco vezes a depuração da quetiapina, não foram observadas interações farmacocinéticas adicionais.

Efeitos colaterais

Os efeitos adversos mais comuns da quetiapina são sonolência, hipotensão postural e tonturas. Em geral, são transitórios e podem ser mais bem tratados com o aumento gradativo da dose. A quetiapina é o ASD com menor probabilidade de causar sintomas extrapiramidais, independentemente da dose. Isso a torna muito útil no tratamento de pacientes com doença de Parkinson que desenvolvem psicose induzida pelos agonistas de dopamina. A elevação da prolactina é rara e, quando ocorre, é leve e temporária. A quetiapina está associada a aumento modesto e transitório de peso em algumas pessoas, mas outras, por vezes, manifestam ganho de peso considerável. A relação entre a quetiapina e o desenvolvimento de diabetes não está claramente estabelecida, como nos casos que envolvem a olanzapina. Pequenos aumentos na frequência cardíaca, constipação e elevação transitória das transaminases hepáticas também são observados. As preocupações iniciais sobre a formação de catarata, com base em estudos com animais, não foram confirmadas desde que o medicamento está em uso clínico. Apesar disso, talvez seja prudente testar anormalidades do cristalino no início do tratamento e, depois, periodicamente.

ZIPRASIDONA

Indicações

A ziprasidona é indicada para o tratamento de esquizofrenia. É também usada como monoterapia no tratamento agudo de episódios maníacos ou mistos associados ao transtorno bipolar I e como intervenção coadjuvante ao lítio ou ao valproato para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar I.

Farmacologia

A ziprasidona é uma benzisotiazolil-piperazina. O pico de concentrações plasmáticas é alcançado em 2 a 6 horas. Níveis de concentrações séricas estáveis, variando de 5 a 10 horas, são atingidos entre o primeiro e o terceiro dia de tratamento. A meia-vida média terminal quando os níveis séricos estáveis são atingidos é de 5 a 10 horas, o que justifica a recomendação de que é necessária a utilização duas vezes ao dia. Sua biodisponibilidade duplica-se quando é ingerida com alimentos.

O pico de concentrações séricas da ziprasidona IM ocorre após aproximadamente 1 hora, com uma meia-vida de 2 a 5 horas.

Como outros ASDs, a ziprasidona bloqueia os receptores 5-HT_{2A} e D_2. É também antagonista dos receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{2C}, D_3, D_4, α_1 e H_1. Tem afinidade muito baixa pelos receptores D_1, M_1 e α_2. Apresenta também atividade agonista sobre os receptores 5-HT_{1A}, sendo inibidora da recaptação de serotonina e noradrenalina. Isso é compatível com os relatos clínicos de que a ziprasidona apresenta efeitos similares aos dos antidepressivos em pacientes sem esquizofrenia.

Dosagens

A ziprasidona encontra-se disponível em cápsulas de 20, 40, 60 e 80 mg. A ziprasidona para aplicação IM vem em ampolas de 20 mg/mL para utilização única. A dose oral do medicamento deve ser iniciada com 40 mg ao dia, dividida em duas administrações. Estudos demonstraram eficácia na faixa de 80 a 160 mg ao dia, divididos em duas doses diárias. Na prática clínica, doses de até 240 mg diários estão sendo utilizadas. A recomendação para aplicação IM é de 10 a 20 mg a cada 2 horas para a dose de 10 mg e a cada 4 horas para a dose de 40 mg. A dosagem máxima diária de ziprasidona IM é de 40 mg.

Além das interações com outros agentes que prolongam o complexo QTc, a ziprasidona parece ter baixo potencial para interações medicamentosas clinicamente significativas.

Efeitos colaterais

Sonolência, cefaleia, tonturas, náuseas e sensação de cabeça vazia são os efeitos adversos mais comuns em pacientes que usam ziprasidona. Quase não tem efeitos significativos fora do sistema nervoso central (SNC) e praticamente não está associada a aumento de peso ou elevação persistente da prolactina. A preocupação com o prolongamento do complexo QTc levou vários clínicos a não utilizar a ziprasidona como primeira escolha. Verificou-se que o intervalo QTc aumenta em pacientes tratados com 40 a 120 mg ao dia. Ela está contraindicada em combinação com outros medicamentos que sabidamente aumentam o intervalo QTc, que incluem, entre outros, os seguintes: dofetilida, sotalol, quinidina, outros antiarrítmicos de classes Ia e III, mesoridazina, tioridazina, clorpromazina, droperidol, pimozida, esparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, halofantrina, mefloquina, pentamidina, trióxido de arsênico, acetado de levometadil, mesilato de dolasetron, probucol ou tacrolimo. A ziprasidona deve ser evitada em pacientes com síndrome do QT longo congênito e naqueles com história de arritmia cardíaca.

ARIPIPRAZOL

De forma semelhante aos ASDs, o aripiprazol é um potente antagonista de 5-HT_{2A} e é indicado para o tratamento de esquizofrenia e mania aguda. É, ainda, aprovado como coadjuvante de agentes antidepressivos no TDM. No entanto, ao contrário dos ASDs, o aripiprazol não é um antagonista de D_2, mas é seu agonista parcial. Os agonistas parciais de D_2 competem nos receptores D_2 pela dopamina endógena, produzindo, assim, uma redução funcional de atividade dopaminérgica. Como a esquizofrenia e a mania são transtornos associados ao aumento da atividade dopaminérgica, essa redução pode explicar seus efeitos terapêuticos. O aripiprazol é um derivado da quinolina.

Indicações

O aripiprazol é indicado para o tratamento de esquizofrenia. Estudos de curto prazo, de quatro a seis semanas, comparando o aripiprazol com o haloperidol e a risperidona em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, mostraram que a eficácia do aripiprazol é comparável à dos outros dois medicamentos. Dosagens de 15, 20 e 30 mg ao dia mostraram-se eficazes. Estudos de longo prazo sugerem que o aripiprazol é efetivo para o tratamento de manutenção em uma dose diária de 15 a 30 mg.

Esse medicamento também é indicado para o tratamento agudo e de manutenção de episódios maníacos e mistos associados ao transtorno bipolar I e como terapia coadjuvante ao lítio ou ao valproato no tratamento agudo desses episódios. Além disso, é útil como terapia coadjuvante aos antidepressivos no tratamento do TDM. Por fim, é indicado para a irritabilidade associada ao transtorno autista.

Farmacologia

O aripiprazol é bem absorvido, sua absorção não é afetada pelos alimentos, e o pico de suas concentrações plasmáticas é alcançado após 3 a 5 horas. A meia-vida de eliminação média desse medicamento é de cerca de 75 horas, e seu metabólito, de pouca atividade, tem meia-vida de 96 horas. Essas meias-vidas relativamente longas tornam o aripiprazol adequado para a administração em uma vez ao dia. Sua depuração é reduzida em idosos. Mostra uma farmacocinética linear e é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP 3A4 e CYP 2D6, tendo 96% de ligação a proteínas. Em ratas lactantes, é excretado no leite materno.

Na prática, o aripiprazol atua como modulador, em vez de bloqueador, e age tanto sobre os receptores D_2 pós-sinápticos como sobre os autorreceptores pré-sinápticos. Teoricamente, esse mecanismo lida com a excessiva atividade límbica de dopamina (hiperdopaminérgica) e com a reduzida atividade de dopamina (hipodopa-

minérgica) nas áreas frontal e pré-frontal – anormalidades supostamente presentes na esquizofrenia. Espera-se que a ausência de bloqueio completo de D_2 nas áreas do estriado minimizem os sintomas extrapiramidais. O aripiprazol é um antagonista dos receptores α_1-adrenérgicos, o que pode levar alguns pacientes a experimentar hipotensão ortostática. De modo semelhante aos chamados agentes antipsicóticos atípicos, o aripiprazol é um antagonista de 5-HT_{2A}.

Outros usos

Um estudo com crianças e adolescentes agressivos com transtorno desafiador de oposição ou da conduta descobriu que havia uma resposta positiva ao aripiprazol em aproximadamente 60% dos sujeitos. Nesse estudo, vômitos e sonolência levaram à redução da dosagem inicial do medicamento.

Interações medicamentosas

A carbamazepina e o valproato reduzem as concentrações séricas do aripiprazol, enquanto o cetoconazol, a fluoxetina, a paroxetina e a quinidina aumentam. O lítio e o ácido valproico, dois medicamentos muitas vezes utilizados em combinação com o aripiprazol no tratamento do transtorno bipolar, não afetam os níveis plasmáticos estáveis desse último medicamento. Seu uso combinado com anti-hipertensivos pode causar hipotensão. Os medicamentos que inibem a atividade da CYP 2D6 reduzem a eliminação do aripiprazol.

Dosagem e diretrizes clínicas

O aripripazol encontra-se disponível em comprimidos de 5, 10, 15, 20 e 30 mg. A dosagem eficaz varia de 10 a 30 mg por dia. Embora a dose inicial seja de 10 a 15 mg ao dia, náuseas, insônia e acatisia têm acarretado o uso de doses iniciais mais baixas do que a recomendada. Vários clínicos consideram que uma dose inicial de 5 mg aumenta a tolerabilidade ao medicamento. O uso de aripripazol na prática clínica é recente demais para se prever uma estratégia sobre sua dosagem ideal.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais relatados do aripiprazol são cefaleia, sonolência, agitação, dispepsia, ansiedade e náuseas. Embora não seja uma causa frequente de sintomas extrapiramidais, esse medicamento ocasiona uma ativação tipo acatisia, que é descrita como inquietação ou agitação, causando um extremo mal-estar que pode levar à interrupção de sua utilização. A insônia é outra queixa comum. Até o presente, os dados não indicam que o aumento de peso ou o diabetes melito tenham incidência aumentada com o uso do medicamento. Em geral, não ocorrem elevação da prolactina, nem mudanças significativas no intervalo QT_C. Há alguns relatos de convulsões.

Substituição de medicamentos

Estudos envolvendo trocas de ARDs ou olanzapina por aripiprazol não detectaram perda da eficácia antipsicótica, mas encontraram uma inversão dos efeitos colaterais associados a outros agentes. Por exemplo, no caso de trocas de medicamentos como haloperidol ou risperidona, houve redução dos sintomas extrapiramidais e de prolactina. Na troca da olanzapina, houve perda de peso e redução de triglicerídeos. Sempre que possível, deve-se evitar a substituição rápida para impedir a possibilidade de rebote ou efeitos da supressão do medicamento anterior e também para permitir o monitoramento caso o aripiprazol não seja eficaz.

ASENAPINA

Indicações

A asenapina é o primeiro antipsicótico atípico a receber aprovação simultânea para tratamento de esquizofrenia e episódio agudo maníaco e misto no transtorno bipolar.

Farmacologia

A asenapina tem um perfil único de ligação a receptor com afinidade para vários receptores, que incluem os serotonérgicos (5HT_{2A} e 5-HT_{2C}), noradrenérgicos (α_2 e α_1), dopaminérgicos (sua afinidade por D_3 e D_4 é mais alta do que por D_2) e histaminérgicos (H_1). Apresenta afinidade muito baixa pelos receptores colinérgicos muscarínicos 1, daí a menor incidência de boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária.

A biodisponibilidade da asepina é de 35% por via sublingual (a preferida), atingindo o pico de concentrações plasmáticas em 1 hora. É metabolizada mediante glicuronização e metabolismo oxidativo pela CYP 1A2; logo, a coadministração com fluvoxamina deve ser feita com cuidado.

Dosagem

A asenapina encontra-se disponível em comprimidos sublinguais de 5 e 10 mg. O paciente deve ser avisado para não beber nem comer durante 10 minutos após a administração desse medicamento, a fim de não reduzir seus níveis sanguíneos. A dose inicial, que é também a dose-alvo, para o tratamento de esquizofrenia é de 5 mg duas vezes ao dia. No transtorno bipolar, o paciente pode começar com 10 mg duas vezes ao dia e, se necessário, reduzir para 5 mg duas vezes ao dia, dependendo de sua tolerabilidade.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns observados na esquizofrenia e no transtorno bipolar são sonolência, tonturas, sintomas extrapiramidais sem acatisia e aumento

de peso. O aumento médio de peso após 52 semanas de uso de asenapina é de 0,9 kg. Também não há diferenças clínicas relevantes no perfil lipídico e na glicose sanguínea após esse período.

CLOZAPINA

Indicações

Além de ser a farmacoterapia mais eficaz para pacientes que não tiveram sucesso com os tratamentos-padrão, verificou-se que a clozapina beneficia indivíduos com discinesia tardia grave; suprime essas discinesias, mas os movimentos anormais retornam quando é interrompida. Isso é verdadeiro, embora a clozapina, em raras ocasiões, possa causar discinesia tardia. Outras situações clínicas em que ela pode ser utilizada envolvem o tratamento de pacientes psicóticos que têm intolerância aos EEPs causados por outros agentes, mania resistente ao tratamento, depressão psicótica grave, doença de Parkinson idiopática, coreia de Huntington e pacientes suicidas com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Outros transtornos resistentes ao tratamento que demonstraram resposta à clozapina (tanto isolada como em combinação com um ISRS) incluem transtorno global do desenvolvimento, transtorno autista na infância e TOC. Utilizada de modo isolado, a clozapina pode, muito raramente, induzir sintomas obsessivo-compulsivos.

Farmacologia

A clozapina é um dibenzodiazepínico. É rapidamente absorvida, e o pico de seus níveis plasmáticos é atingido em 2 horas. O estado de equilíbrio sérico é alcançado em menos de uma semana, se for utilizada duas vezes ao dia. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 12 horas. A clozapina tem dois metabólitos principais, sendo um deles a N-dimetil-clozapina, que pode ter alguma atividade farmacológica. A clozapina é um antagonista dos receptores 5-HT_{2A}, D_1, D_3, D_4 e α (especialmente α_1). Tem uma potência relativamente baixa como antagonista de receptores D_2. Dados de imagens de PET mostram que 10 mg de haloperidol produzem 80% de ocupação dos receptores D_2 do estriado, enquanto doses clinicamente eficazes de clozapina ocupam somente 40 a 50% desses receptores. Tal diferença na ocupação dos receptores D_2 provavelmente é o motivo de a clozapina não causar efeitos adversos extrapiramidais. Tem sido postulado, também, que esse medicamento, bem como outros ASDs, está ligado de forma mais fraca ao receptor D_2, e, como resultado dessa "dissociação rápida", é possível uma neurotransmissão mais normal de dopamina.

Dosagens

A clozapina está disponível em comprimidos de 25 e 100 mg. A dose inicial, em geral, é de 25 mg uma a duas vezes ao dia, embora uma dose inicial conservadora seja de 12,5 mg duas vezes ao dia. Mais adiante, a dose pode ser aumentada gradualmente (25 mg por dia a cada dois ou três dias) até 300 mg diários fracionados, em geral, em duas ou três tomadas. Doses até 900 mg ao dia podem ser utilizadas. Testes para a concentração sanguínea da clozapina podem ser úteis em pacientes que deixam de responder ao tratamento. Alguns estudos verificaram que concentrações plasmáticas acima de 350 mg/mL estão associadas a uma melhor probabilidade de resposta.

Interações medicamentosas

A clozapina não deve ser utilizada com qualquer outro medicamento associado ao desenvolvimento de agranulocitose ou à supressão de medula óssea, os quais incluem a carbamazepina, a fenitoína, o propiltiouracil, as sulfonamidas e o captopril. O lítio combinado com a clozapina pode aumentar o risco de convulsões, confusão e transtornos do movimento. O lítio não deve ser utilizado em combinação com clozapina por pessoas que tenham experimentado um episódio de síndrome neuroléptica maligna. A clomipramina pode aumentar o risco de convulsões, pois baixa o limiar convulsivo e aumenta as concentrações plasmáticas da clozapina. A risperidona, a fluoxetina, a paroxetina ou a fluvoxamina aumentam as concentrações séricas da clozapina. O acréscimo de paroxetina pode precipitar neutropenia associada à clozapina.

Efeitos colaterais

Os efeitos adversos mais comuns relacionados com esse medicamento são sedação, tontura, síncope, taquicardia, hipotensão, alterações no eletrocardiograma (ECG), náuseas e vômitos. Outros sintomas adversos comuns incluem fadiga, aumento de peso, vários distúrbios GIs (em geral, constipação), efeitos anticolinérgicos e fraqueza muscular subjetiva. A sialorreia, ou hipersalivação, é um efeito colateral verificado no início do tratamento e mais evidente à noite. Os pacientes relatam que seus travesseiros ficam molhados com saliva. O mais provável é que esse efeito seja resultado de perturbação na deglutição. Embora existam relatos de que a clonidina ou a amitriptilina possam auxiliar a reduzir a salivação, a solução mais prática é colocar uma toalha sobre o travesseiro.

O risco de convulsões é de cerca de 4% em pacientes que usam doses acima de 600 mg ao dia. Leucopenia, granulocitopenia, agranulocitose e febre ocorrem em torno de 1% dos pacientes. Durante o primeiro ano de tratamento, há um risco de 0,73% de agranulocitose induzida pela clozapina. O risco durante o segundo ano é de 0,07%. Para a neutropenia, o risco é de 2,32 e de 0,69% durante os primeiro e segundo anos, respectivamente. As únicas contraindicações para a utilização da clozapina são contagem de leucócitos abaixo de 3.500 células por mm^3, distúrbio prévio da medula óssea, história de agranulocitose durante o tratamento com clozapina ou uso de outro medicamento que produza supressão da medula óssea, como, por exemplo, a carbamazepina.

Durante os primeiros seis meses de tratamento, estão indicados leucogramas semanais para monitorar o paciente quanto ao desenvolvimento de agranulocitose. Se a contagem de leucócitos permanecer normal, a frequência dos exames pode ser reduzida para a cada duas semanas. Embora o monitoramento seja dispendioso, um indício precoce de agranulocitose pode prevenir um desfecho fatal. A clozapina

deve ser interrompida se a contagem de leucócitos estiver abaixo de 3 mil células por mm^3 ou a de granulócitos estiver abaixo de 1.500 por mm^3. Além disso, deve ser feita uma consulta hematológica e considerada a obtenção de uma amostra da medula óssea. Os indivíduos com agranulocitose não devem ser reexpostos ao medicamento. Para evitar situações em que o médico ou o paciente deixam de cumprir as exigências de controle de sangue necessárias, a clozapina não pode ser liberada sem prova do monitoramento.

Os pacientes que mostram sintomas de dor torácica, respiração curta, febre ou taquipneia devem ser avaliados imediatamente para miocardite ou miocardiopatia, um efeito adverso infrequente, porém grave, que resulta em morte. São recomendados testes seriados de creatinofosfoquinase com frações de bandas miocárdicas (CPK-MB), níveis de troponina e ECG, bem como a imediata interrupção da clozapina.

ILOPERIDONA*

Indicações

A iloperidona é indicada para o tratamento agudo de esquizofrenia em adultos.

Farmacologia

A iloperidona não é derivada de outro agente antipsicótico. É um antagonista misto de D_2/5-HT_2, com alta afinidade pelos receptores 5-HT_{2A}, baixa afinidade pelos H_2 e nenhuma afinidade apreciável pelos muscarínicos colinérgicos. Há dois metabólitos diferentes da iloperidona: o primeiro é o P88, que tem afinidade aproximadamente igual ou inferior à do composto original; o outro é o P95, que mostra afinidade apenas pelos receptores 5-HT_{2A}, NE1A, NE1B e NE2c. Como acontece com outros antipsicóticos, a relevância clínica dessa afinidade de ligação aos receptores é desconhecida.

A iloperidona tem um pico de concentração plasmática de 2 a 4 horas e meia-vida dependente do metabolismo de isoenzimas hepáticas. É metabolizada principalmente pelas isoenzimas CYP 2D6 e CYP 3A4, e sua dose deve ser reduzida pela metade quando administrada com inibidores fortes dessas duas isoenzimas. A meia-vida da iloperidona é de 18 a 26 horas, com CYP 2D6 de metabolizadores rápidos, e de 31 a 37 horas com CYP 2D6 de metabolizadores lentos. É importante lembrar que aproximadamente 7 a 10% de brancos e 3 a 8% de afro-americanos não têm a capacidade de metabolizar substratos do CYP 2D6, portanto a dosagem de iloperidona deve ser estabelecida com essa advertência em mente. Tal medicamento deve ser usado com cuidado em pessoas com comprometimento hepático grave.

Dosagem

A iloperidona deve ser aumentada lentamente, para evitar hipotensão ortostática. Encontra-se disponível em um *kit* de doses com aumentos gradativos, e a dose eficaz (12 mg) deve ser alcançada em aproximadamente quatro dias, com base em um esquema de doses administradas duas vezes ao dia. Em geral, inicia-se no primeiro dia com 1 mg duas vezes ao dia, com acréscimos diários seguindo um esquema de duas vezes ao dia, até chegar a 12 mg no quarto dia. A dose máxima recomendada é de 12 mg duas vezes ao dia (24 mg por dia) e pode ser administrada independentemente de alimentos.

* N. de R. T.: Medicamento não disponível no Brasil.

Efeitos colaterais

A iloperidona prolonga o intervalo QT e pode estar associada a arritmia e morte súbita, portanto deve ser evitado seu uso com outros medicamentos que prolonguem o intervalo QT.

Os efeitos adversos mais comuns relatados são tontura, boca seca, fadiga, sonolência, taquicardia e hipotensão ortostática (dependendo da dose e de seu aumento gradual). Apesar de ser um forte antagonista do receptor D_2, as taxas de sintomas extrapiramidais e acatisia são semelhantes às obtidas com placebo. O aumento médio de peso em ensaios de curta e longa duração é de 2,1 kg.

Esse medicamento é relativamente novo e não demonstra mudanças clinicamente relevantes no perfil lipídico e nos níveis sanguíneos de glicose, desde a linha de base até o final dos estudos. O conhecimento preciso dos efeitos da iloperidona sobre o peso e os lipídeos durante um tratamento a longo prazo somente será obtido após seu uso clínico mais extenso. Os níveis médios de prolactina estão elevados em 26% em pacientes tratados com iloperidona, comparados aos 12% verificados no grupo de placebo. Na fase de pré-comercialização desse medicamento, foram relatados casos de priapismo.

LURASIDONA*

Indicações

O cloridrato de lurasidona é um antipsicótico atípico, administrado por via oral, em uma única dose diária, indicado para o tratamento de pacientes com esquizofrenia. Ainda não há experiência clínica ampla com esse agente.

A eficácia da lurasidona na esquizofrenia foi estabelecida em quatro estudos controlados de seis semanas com pacientes adultos que apresentavam a doença. A eficácia desse medicamento para uso por mais de seis semanas ainda não foi estabelecida em estudos controlados.

Interações medicamentosas

Quando se considera a coadministração de lurasidona com um inibidor moderado da CYP 3A4, como o diltiazem, sua dose não deve ultrapassar 40 mg/dia. Também não deve ser usada em combinação com um inibidor forte da CYP 3A4, como o cetoconazol, nem com um indutor forte da CYP 3A4, como a rifampicina.

* N. de R. T.: Medicamento não disponível no Brasil.

Dosagens

A dose inicial recomendada de lurasidona é de 40 mg uma vez ao dia, devendo ser ingerida com alimentos. Não é necessário o aumento gradativo da dose inicial. Demonstrou-se que esse medicamento é eficaz em uma dose que varia de 40 a 120 mg/dia. Nos estudos controlados de seis semanas, não foi sugerido o acréscimo de benefício com a dose de 120 mg/dia, mas houve um aumento dose-relacionado de certas reações adversas. Portanto, a dose máxima recomendada é de 80 mg/dia. Em pacientes com comprometimento renal moderado a grave, recomenda-se o ajuste da dose, que não deve ser superior a 40 mg/dia.

Efeitos colaterais

As afirmativas do período pré-comercialização de que a lurasidona teria suscetibilidade menor aos sintomas extrapiramidais do que outros antipsicóticos atípicos ainda não foram comprovadas. As reações adversas mais comuns observadas com o uso da lurasidona são semelhantes às verificadas com outros antipsicóticos de nova geração, incluindo sonolência, acatisia, náuseas, parkinsonismo e agitação, mas não se limitando a elas.

DIRETRIZES CLÍNICAS

Todos os ASDs são apropriados para o manejo de um episódio psicótico inicial, mas a clozapina é reservada para pessoas refratárias a todos os outros medicamentos antipsicóticos. Se um indivíduo não responder ao primeiro ASD, deve ser tentado outro agente dessa classe. A escolha do medicamento deve ter por base o estado clínico do paciente e a história pregressa de resposta às medicações. Estudos recentes contestaram a noção de que os ASDs, em geral, necessitam de quatro a seis semanas para atingir sua eficácia plena e de que pode levar até oito semanas para que os efeitos clínicos completos tornem-se aparentes. A metanálise mais recente sugere que os benefícios podem ser observados em duas a três semanas, e a resposta inicial ou sua ausência são indicadoras de presença ou ausência de resposta subsequente. Contudo, é uma prática aceitável potencializar um ASD com um ARD de alta potência ou um benzodiazepínico, nas primeiras semanas de utilização. Podem ser administrados 1 a 2 mg de lorazepam por via oral ou IM se necessário, para a agitação aguda. Uma vez eficaz, as doses podem ser reduzidas, conforme tolerado. A melhora clínica pode levar seis meses com os ASDs em algumas pessoas particularmente resistentes ao tratamento.

O uso de todos os ASDs deve ser iniciado com quantidades baixas, aumentadas gradativamente até as doses terapêuticas. O aumento gradual da dosagem é necessário devido ao desenvolvimento potencial de efeitos adversos. Se um indivíduo suspender um ASD por mais de 36 horas, a utilização do medicamento deve ser retomada no esquema de aumento gradativo inicial. Após a decisão de interromper o uso da olanzapina ou da clozapina, as doses devem ser reduzidas o mais gradualmente possível, para evitar sintomas colinérgicos de rebote, como sudorese, rubor, diarreia e hiperatividade.

Uma vez que o clínico tenha determinado que uma tentativa com um ASD está indicada para um indivíduo em particular, os riscos e benefícios do tratamento devem ser explicados ao paciente e à família. No caso da clozapina, um consentimento informado deve ser documentado no prontuário do paciente. Sua história deve incluir informações sobre distúrbios do sangue, epilepsia, doença cardiovascular, renal e hepática, e abuso de substâncias. A presença de uma doença hepática ou renal requer a utilização de doses iniciais baixas. O exame físico deve incluir medidas da pressão arterial (PA) em decúbito e em pé para verificar a possibilidade de ocorrer hipotensão postural. Os exames de laboratório devem englobar um ECG; vários hemogramas completos com contagem de leucócitos, dos quais se pode, então, calcular a média; e testes de função hepática e renal. O monitoramento periódico de glicose e lipídeos no sangue e do peso corporal é recomendado.

Embora a transição de um ARD para um ASD possa ser feita de modo abrupto, é mais sensato reduzir de forma gradual o ARD enquanto se aumenta gradativamente o ASD. A clozapina e a olanzapina têm efeitos anticolinérgicos, e a transição de uma para a outra, em geral, pode ser realizada com um pequeno risco de rebote colinérgico. A transição da risperidona para a olanzapina é realizada reduzindo-se gradativamente a risperidona em três semanas, enquanto se inicia de modo simultâneo a olanzapina com 10 mg ao dia. A risperidona, a quetiapina e a ziprasidona não apresentam efeitos anticolinérgicos, e a transição abrupta de um ARD, de olanzapina ou de clozapina para um desses agentes pode causar um rebote colinérgico, que consiste em salivação excessiva, náuseas, vômitos e diarreia. O risco de rebote colinérgico pode ser reduzido potencializando-se inicialmente a risperidona, a quetiapina ou a ziprasidona com um medicamento anticolinérgico, que é, então, reduzido de modo gradativo. Qualquer início ou supressão de um ASD deve ser realizado de forma gradual.

É sensato sobrepor a administração de um medicamento novo com um antigo. É interessante observar que alguns indivíduos apresentam uma resposta clínica mais forte quando usam os dois agentes durante a transição e, a seguir, continuam a monoterapia com o novo medicamento. Pouco se sabe sobre a eficácia e a segurança da estratégia de combinar um ASD com outro ASD ou com um ARD.

Os pacientes que recebem injeções regulares de formulações de depósito (*depot*) de um ARD e preparam-se para trocar para um ASD devem receber a primeira dose do ASD no dia anterior ao da próxima injeção.

As pessoas que desenvolveram agranulocitose enquanto estavam usando clozapina podem mudar para olanzapina com segurança, embora o início da olanzapina no meio de uma agranulocitose induzida pela clozapina possa prolongar o tempo de recuperação dos 3 a 4 dias habituais para até 11 a 12 dias. É prudente esperar pela resolução da agranulocitose antes de iniciar a olanzapina. A emergência ou recorrência da agranulocitose não foi relatada com a olanzapina, mesmo em indivíduos que a desenvolveram quando usaram a clozapina.

A utilização dos ASDs por gestantes não foi estudada, mas deve ser levado em consideração o potencial da risperidona de aumentar as concentrações da prolactina eventualmente em até três ou quatro vezes o limite superior da faixa normal. Visto que esses medicamentos podem ser excretados no leite materno, não devem ser ingeridos por lactantes.

29

Simpatomiméticos e medicamentos relacionados

As aminas simpatomiméticas são referidas, atualmente, como medicamentos estimulantes, que podem aumentar a motivação, o humor, a energia e a vigília. Embora esses medicamentos atuem especificamente sobre os sintomas de má concentração e hiperatividade em crianças e adultos e tenham sido aprovados para aumentar a vigilância na narcolepsia, também eram usados para manter a vigília, a prontidão, a energia e a confiança em combatentes, no ar e no solo, em muitas guerras, abrangendo desde os soldados da Bavária em meados da década de 1880 ao uso extenso na Segunda Guerra Mundial e nos pilotos da Guerra do Golfo e, mais recentemente, nos pilotos de helicópteros de guerra com privação de sono. Devido ao início rápido e imediato de seus efeitos comportamentais, bem como à propensão para desenvolver tolerância, que leva ao risco de abuso e dependência em indivíduos vulneráveis, esses fármacos são classificados como controlados e, desse modo, são estigmatizados. Sua produção, sua distribuição e seu uso são regulados por órgãos estaduais e federais.

Apesar dessas advertências, o uso dos simpatomiméticos continua e talvez esteja aumentando na medicina e na psiquiatria, em situações clínicas específicas. Os estimulantes podem ser de grande auxílio, se forem prescritos e monitorados adequadamente, devido a sua eficácia clínica em situações nas quais nenhum outro medicamento foi útil. Os simpatomiméticos são amplamente usados em pessoas com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e narcolepsia, porque não há outros agentes disponíveis com igual eficácia. Eles também são efetivos em certos transtornos cognitivos que resultam em depressão secundária ou apatia profunda (p. ex., na síndrome da imunodeficiência adquirida [aids], na depressão e na demência pós-acidente vascular encefálico e em lesão cerebral fechada), assim como na terapia coadjuvante de medicamentos antidepressivos em depressões resistentes ao tratamento.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Todos esses medicamentos são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal (GI). A anfetamina e a dextroanfetamina atingem o pico de concentrações plasmáticas em 2 a 3 horas e têm meias-vidas de cerca de 6 horas, necessitando, por isso, de doses uma ou duas vezes ao dia. O metilfenidato encontra-se disponível em formulações de liberações imediata, sustentada e estendida. O metilfenidato de liberação imediata atinge o pico de concentrações plasmáticas em 1 a 2 horas e tem meia-vida curta de 2 a 3 horas e, por isso, necessita de várias doses diárias. A formulação de liberação sustentada atinge o pico de concentrações plasmáticas em 4 a 5 horas e dobra a meia-vida efetiva do metilfenidato. A formulação de liberação estendida atinge o pico de concentrações plasmáticas em 6 a 8 horas e deve ser eficaz por 12 horas em dosagem de uma vez ao dia. O dexmetilfenidato atinge o pico do nível plasmático em cerca de 3 horas e é administrado duas vezes ao dia. A pemolina atinge o pico de concentrações plasmáticas em 2 a 4 horas e tem meia-vida de cerca de 12 horas, e o modafinil atinge o pico de concentrações plasmáticas em 2 a 4 horas e tem meia-vida de 15 horas, o que permite o uso desses dois agentes em dose única diária.

O metilfenidato, a dextroanfetamina e a anfetamina são simpatomiméticos de ação indireta cujo efeito principal é causar a liberação de catecolaminas dos neurônios pré-sinápticos. Sua eficácia clínica está associada ao aumento da liberação de dopamina e noradrenalina. A dextroanfetamina e o metilfenidato são também inibidores fracos da recaptação de catecolaminas e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). A pemolina pode estimular indiretamente a atividade dopaminérgica por um mecanismo ainda mal compreendido, mas tem pouca atividade simpatomimética real.

O mecanismo de ação específico do modafinil é desconhecido. A narcolepsia-cataplexia deve-se à deficiência de hipocretina, um neuropeptídeo hipotalâmico. Os neurônios produtores da hipocretina são ativados após a administração do modafinil, que não parece atuar por meio de mecanismo dopaminérgico. As propriedades agonistas α_1-adrenérgicas do modafinil podem ser responsáveis por seus efeitos de produzir alerta, uma vez que a vigília induzida pelo medicamento pode ser atenuada pela prazosina, um antagonista α_1-adrenérgico. Algumas evidências sugerem que o modafinil tem efeitos bloqueadores da recaptação de noradrenalina. O armodafinil é o R-enantiômero do modafinil. Ambos mostram semelhança em suas ações clínicas e efeitos colaterais.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Os simpatomiméticos são os medicamentos de primeira linha para o tratamento de TDAH em crianças, sendo efetivos em cerca de 75% dos casos. O metilfenidato e a dextroanfetamina são igualmente efetivos e atuam em 15 a 30 minutos. A pemolina necessita de três a quatro semanas para atingir sua eficácia plena; entretanto, é raramente utilizada devido a sua toxicidade. Os medicamentos simpatomiméticos diminuem a hiperatividade, aumentam a atenção e diminuem a impulsividade. Podem também reduzir comportamentos de oposição comórbidos associados ao TDAH. Muitas pessoas usam esses medicamentos por toda a vida escolar e mesmo além desse período. Em indivíduos responsivos a esses medicamentos, a utilização de rais agentes pode ser um determinante fundamental de êxito escolar.

Os simpatomiméticos melhoram os sintomas básicos de hiperatividade, impulsividade e desatenção do TDAH e possibilitam o aprimoramento das interações sociais com professores, família, outros adultos e colegas. O sucesso do tratamento a longo prazo do TDAH com os simpatomiméticos, que são eficazes para a maioria das várias constelações de sintomas do transtorno presentes da infância à vida

adulta, apoia o modelo segundo o qual o TDAH é resultado de um desequilíbrio neuroquímico geneticamente determinado, que necessita de manejo farmacológico por toda a vida.

O metilfenidato é o agente inicial utilizado com mais frequência, na dosagem de 5 a 10 mg a cada 3 ou 4 horas. As doses podem ser aumentadas até o máximo de 20 mg quatro vezes ao dia ou 1 mg/kg por dia. O uso da formulação de liberação sustentada de 20 mg para conseguir 6 horas de benefício e eliminar a necessidade de doses na escola é apoiado por vários especialistas, embora outras autoridades a considerem menos eficaz do que a formulação de liberação imediata. A dextroanfetamina é cerca de duas vezes mais potente do que o metilfenidato na base de miligramas por dose e proporciona 6 a 8 horas de benefício. Aproximadamente 70% dos que não respondem a um simpatomimético podem se beneficiar de outro. Todos os agentes simpatomiméticos devem ser tentados antes de mudar para medicamentos de classe diferente. Afirmativas anteriores de que eles pioram os tiques e, por isso, deveriam ser evitados por pessoas com TDAH com transtornos de tiques comórbidos têm sido questionadas. Doses pequenas não parecem causar aumento da frequência e da gravidade dos tiques. As alternativas aos simpatomiméticos no TDAH incluem a bupropiona, a venlafaxina, a guanfacina, a clonidina e os tricíclicos. São necessários outros estudos para determinar se o modafinil melhora os sintomas do TDAH.

A utilização a curto prazo dos simpatomiméticos induz sentimentos de euforia; entretanto, a tolerância se desenvolve tanto para o sentimento de euforia quanto para a atividade simpatomimética. É importante observar que a tolerância não se desenvolve para os efeitos terapêuticos no TDAH.

Narcolepsia e hipersonolência

A narcolepsia consiste em ataques súbitos de sono (*narcolepsia*), perda súbita do tônus postural (*cataplexia*), perda do controle motor voluntário ao iniciar o sono (hipnagógico) ou ao despertar (hipnopômpico – *paralisia do sono*) e *alucinações* hipnagógicas e hipnopômpicas. Os simpatomiméticos reduzem os ataques de sono narcolépticos e também aumentam a vigília em outros tipos de estados de hipersonolência. O modafinil está aprovado como agente antissonolência para o tratamento da narcolepsia para indivíduos que não conseguem se ajustar ao trabalho de turnos noturnos e para os que não dormem bem devido à apneia obstrutiva do sono.

Outros simpatomiméticos também são utilizados para manter a vigília e a qualidade do desempenho motor em indivíduos submetidos à privação de sono, como pilotos e militares. Os indivíduos com narcolepsia, ao contrário dos que têm TDAH, podem desenvolver tolerância aos efeitos terapêuticos dos simpatomiméticos.

Em comparação direta com os medicamentos do tipo anfetamina, o modafinil é igualmente eficaz na manutenção da vigília, com menor risco de ativação excessiva.

Transtornos depressivos

Os simpatomiméticos podem ser utilizados nos transtornos depressivos resistentes ao tratamento, geralmente para potencializar a terapia com medicamentos

antidepressivos-padrão. Possíveis indicações para sua utilização como monoterapia incluem a depressão em idosos, os quais apresentam risco maior para os efeitos adversos dos antidepressivos-padrão; a depressão em indivíduos com doença clínica sistêmica, especialmente os aidéticos; a obnubilação devida à utilização crônica de opioides; e as situações clínicas em que a resposta rápida seja essencial, mas a eletroconvulsoterapia (ECT) esteja contraindicada. Os pacientes depressivos com abulia e anergia também podem se beneficiar.

A dextroanfetamina pode ser útil para diferenciar a pseudodemência da depressão em relação à demência. Um indivíduo deprimido, em geral, responde à dose de 5 mg, ficando mais alerta e com melhora da cognição. Acredita-se que os simpatomiméticos provêm somente um benefício a curto prazo (2 a 4 semanas) para a depressão, visto que a maioria dos indivíduos desenvolve rapidamente tolerância aos efeitos antidepressivos dos medicamentos. Contudo, alguns clínicos relatam que o tratamento a longo prazo com os simpatomiméticos pode fornecer ganhos terapêuticos para alguns indivíduos.

Encefalopatia causada por lesão cerebral

Os simpatomiméticos aumentam o estado de alerta, a cognição, a motivação e o desempenho motor de indivíduos com déficits neurológicos causados por acidentes vasculares encefálicos, traumas, tumores ou infecções crônicas. O tratamento com esses agentes pode permitir uma participação mais precoce e mais consistente em programas de reabilitação. A letargia e a apatia pós-acidente vascular encefálico podem responder à utilização a longo prazo dos simpatomiméticos.

Obesidade

Os simpatomiméticos são utilizados no tratamento da obesidade em razão de seus efeitos indutores de anorexia. Devido à tolerância aos efeitos anorexígenos e ao elevado potencial de abuso, seu uso para essa indicação é limitada. Entre os simpatomiméticos, a fentermina é a mais utilizada para a supressão do apetite. Ela era a segunda metade de "fenfen", uma combinação sem bula de fenfluramina e fentermina, muito utilizada para promover a perda de peso, até que a fenfluramina e a dexfenfluramina foram retiradas do mercado por estarem associadas a insuficiência valvular cardíaca, hipertensão pulmonar primária e perda irreversível de fibras nervosas cerebrais serotonérgicas. A toxicidade da fenfluramina é atribuída ao fato de estimular a liberação de enormes quantidades de serotonina a partir dos terminais nervosos, um mecanismo de ação que não é compartilhado pela fentermina. Não há relatos de que o uso isolado da fentermina cause os mesmos efeitos adversos da fenfluramina ou da dexfenfluramina.

A limitação cuidadosa da ingestão de calorias e exercícios adequados estão no âmago de qualquer programa bem-sucedido de perda de peso. Os medicamentos simpatomiméticos facilitam a perda de, no máximo, 500 g por semana. Eles são supressores eficazes do apetite somente nas primeiras semanas de uso; após, o efeito anorexígeno tende a diminuir.

Fadiga

Entre os indivíduos com esclerose múltipla, 70 a 90% experimentam fadiga. O modafinil, o armodafinil, as anfetaminas, o metilfenidato e o agonista dos receptores de dopamina, amantadina, às vezes são eficazes no combate a esse sintoma. Outras causas de fadiga, como a síndrome da fadiga crônica, em geral respondem aos estimulantes.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais comuns associados aos medicamentos simpatomiméticos são dor epigástrica, ansiedade, irritabilidade, insônia, taquicardia, arritmias cardíacas e disforia. Esses medicamentos causam redução do apetite, embora em geral se desenvolva tolerância a esse efeito. O tratamento dos efeitos adversos comuns em crianças com TDAH normalmente é simples (Tab. 29.1). Os simpatomiméticos também podem causar aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial, bem como palpitações.

TABELA 29.1
Manejo de efeitos adversos comuns induzidos por estimulantes no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Efeito adverso	Manejo
Anorexia, náuseas, perda de peso	• Administrar os estimulantes com as refeições. • Utilizar suplementos com reforço calórico. Desencorajar refeições forçadas. • Se utilizar a pemolina, verificar testes de função hepática.
Insônia, pesadelos	• Administrar os estimulantes no início do dia. • Mudar para preparações de curta duração. • Suspender a dose da tarde ou da noite. • Considerar tratamento auxiliar (p. ex., anti-histamínicos, clonidina, antidepressivos).
Tonturas	• Monitorar a pressão arterial. • Encorajar a ingestão de líquidos. • Trocar para formulações de longa duração.
Fenômeno de rebote	• Sobrepor as doses do estimulante. • Trocar para preparações de longa duração ou combinar preparações de curta e longa duração. • Considerar tratamentos auxiliares ou alternativos (p. ex., clonidina, antidepressivos).
Irritabilidade	• Avaliar o momento do fenômeno (durante a fase de pico ou de abstinência). • Avaliar os sintomas comórbidos. • Reduzir a dose. • Considerar tratamentos auxiliares ou alternativos (p. ex., lítio, antidepressivos, anticonvulsivantes).
Disforia, variação do humor, agitação	• Considerar diagnósticos comórbidos (p. ex., transtorno do humor). • Reduzir a dose ou mudar para preparações de longa duração. • Considerar tratamentos auxiliares ou alternativos (p. ex., lítio, anticonvulsivantes, antidepressivos).

De Wilens TE, Biederman J. The stimulants. In: Shaffer D, ed. *The Psychiatric Clinics of North America: Pediatric Psychopharmacology*. Philadelphia: Saunders, 1992, com permissão.

Efeitos adversos menos comuns incluem a possível indução de transtornos do movimento, como tiques, sintomas semelhantes aos do transtorno de Tourerre e discinesias, que, com frequência, limitam-se a 7 a 10 dias. Se um indivíduo que usa um simpatomimético desenvolver um desses transtornos, deve ser estabelecida com clareza uma correlação entre a dose do medicamento e a gravidade do caso antes do ajuste da dosagem. Em casos graves, é necessária a potencialização com risperidona, clonidina ou guanfacina. O metilfenidato pode piorar os tiques em um terço dos indivíduos, que são classificados em dois grupos: os com tiques induzidos pelo metilfenidato, que se resolvem de imediaro com o ajuste da dose; e um grupo menor em que o metilfenidato parece desencadear tiques que persistem por vários meses, mas que, por fim, se resolvem de forma espontânea.

Estudos longitudinais não indicam que os simpatomiméticos causem supressão do crescimento. Eles podem exacerbar glaucoma, hipertensão, doenças cardiovasculares, hipertireoidismo, transtornos de ansiedade, psicoses e doenças convulsivas.

Doses elevadas de simpatomiméticos podem produzir boca seca, dilatação da pupila, bruxismo, formigamento, excitação excessiva, inquietação e instabilidade emocional. O uso prolongado de altas doses pode levar a transtorno delirante que se assemelha à esquizofrenia paranoide. As *overdoses* causam hipertensão, taquicardia, hipertermia, psicose tóxica, *delirium* e, às vezes, convulsões. Também podem resultar em morre, frequentemente devido a arritmias cardíacas. As convulsões podem ser tratadas com benzodiazepínicos; os efeitos cardíacos, com antagonistas dos receptores β-adrenérgicos; a febre, com compressas frias; e o *delirium*, com antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs).

O efeito adverso mais limitante dos simpatomiméticos é sua associação com a dependência psicológica e física. Nas doses utilizadas para o tratamento do TDAH, a dependência psicológica praticamente nunca se desenvolve. Uma preocupação maior é a possibilidade de que adolescentes ou adultos morando na mesma casa apropriem-se de suprimento de simpatomiméticos para abuso ou venda.

O uso de simpatomiméticos deve ser evitado durante a gestação, especialmente no primeiro trimestre. A dextroanfetamina e o metilfenidato passam para o leite materno, e não se sabe se o mesmo ocorre com a pemolina e o modafinil.

Uma revisão do ensaio pós-comercialização com pemolina verificou vários casos de insuficiência hepática aguda, alguns dos quais em crianças. Isso levou a U.S. Food and Drug Administration (FDA) a modificar a bula, para recomendar que ela não fosse mais considerada como tratamento de primeira linha para o TDAH. Hoje, é raramente utilizada.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração de simpatomiméticos e antidepressivos tricíclicos ou tetracíclicos, varfarina, primidona, fenobarbital, fenitoína ou fenilburazona reduz o metabolismo desses compostos, resultando em aumento dos níveis plasmáticos. Os simpatomiméticos diminuem a eficácia terapêutica de vários medicamentos anti-hipertensivos, especialmente da guanetidina. Além disso, devem ser utilizados com extrema cautela com IMAOs.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

A dextroanfetamina pode elevar os níveis plasmáticos dos corticosteroides e interferir em alguns métodos de dosagem de corticosteroides urinários.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

Muitos psiquiatras acreditam que o uso da anfetamina tenha sido excessivamente regulado pelas autoridades governamentais. As anfetaminas estão listadas como medicamentos do grupo II pela Agência de Fiscalização de Medicamentos dos Estados Unidos (DEA). Em alguns Estados, os médicos devem utilizar prescrições oficiais para esses medicamentos, com uma cópia arquivada na agência do governo estadual. Essas exigências deixam tanto os pacientes quanto os médicos apreensivos em relação a quebras de sigilo, e os médicos se preocupam em ter suas prescrições mal interpretadas pelos órgãos oficiais. Em consequência, alguns evitam prescrever simpatomiméticos, mesmo para indivíduos que possam se beneficiar desses medicamentos.

As faixas de dosagem das preparações disponíveis dos simpatomiméticos estão apresentadas na Tabela 29.2. Nos Estados Unidos, a dextroanfetamina, o metilfenidato, a anfetamina, a benzofetamina e a metanfetamina são medicamentos do grupo II e, em alguns Estados, necessitam de prescrições especiais. A fendimetrazina e a fenmetrazina pertencem ao grupo III, e o modafinil, o armodafinil, a fentermina, a dietilpropiona e o mazindol fazem parte do grupo IV.*

A avaliação pré-tratamento deve incluir a função cardíaca do indivíduo, com atenção particular para a presença de hipertensão ou taquiarritmias. O clínico também deve avaliar a presença de transtornos do movimento, como tiques e discinesias, pois essas condições podem ser exacerbadas pela utilização dos simpatomiméticos. Na presença de tiques, vários especialistas não utilizam simpatomiméticos, preferindo a clonidina ou um antidepressivo. Contudo, dados recentes indicam que os simpatomiméticos podem causar apenas um leve aumento em tiques motores e até suprimir tiques vocais. As funções hepática e renal devem ser avaliadas, e as doses dos simpatomiméticos devem ser reduzidas em pessoas com comprometimento metabólico. No caso da pemolina, qualquer elevação das enzimas do fígado é uma razão imperiosa para interromper a administração do medicamento.

Indivíduos com TDAH podem usar o metilfenidato de liberação imediata às 8, 12 e 16 horas. A dextroanfetamina, o metilfenidato de liberação sustentada ou 18 mg de metilfenidato de liberação estendida podem ser usados uma vez às 8 horas da manhã. A pemolina também é usada às 8 horas da manhã. A dose de início do metilfenidato varia de 2,5 mg da formulação regular a 20 mg ao dia da formulação de liberação sustentada em crianças, mas se isso for inadequado, a dose deve ser aumentada até o máximo de 80 mg ao dia; para os adultos, a dose máxima é de 90 mg ao dia. A dose da dextroanfetamina é de 2,5 a 40 mg ao dia até 0,5 mg/kg/dia. A pemolina

* N. de R. T.: No Brasil, o controle da prescrição de medicamentos é feito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e segue regulamentação da Portaria SVS/MS nº 344/1998. Mais informações disponíveis em www. anvisa.gov.br.

TABELA 29.2
Simpatomiméticos utilizados com frequência em psiquiatria

Medicamento	Preparação	Dose diária inicial	Dose diária habitual para TDAH[a]	Dose diária habitual para transtornos associados a sonolência diurna excessiva*	Dose diária máxima
Anfetamina-dextroanfetamina	Comprimidos de 5, 10, 20 e 30 mg	5-10 mg	20-30 mg	5-60 mg	Crianças: 40 mg Adultos: 60 mg
Armodafinil	Comprimidos de 50, 150 e 250 mg	50-150 mg	150-250 mg	250 mg	SI
Atomoxetina	Comprimidos de 10, 18, 25, 40 e 60 mg	20 mg	40-80 mg	Não utilizada	Crianças: 80 mg Adultos: 100 mg
Dexmetilfenidato	Cápsulas de 2,5, 5 e 10 mg	5 mg	5-20 mg	Não utilizada	20 mg
Dextroanfetamina	Cápsulas ER de 5, 10 e 15 mg; comprimidos de 5 e 10 mg	5-10 mg	20-30 mg	5-60 mg	Crianças: 40 mg Adultos: 60 mg
Metanfetamina	Comprimidos de 5 mg; comprimidos ER de 5, 10, e 15 mg	5-10 mg	20-25 mg	Em geral não utilizada	45 mg
Metilfenidato	Comprimidos de 5, 10 e 20 mg; comprimidos SR de 10 e 20 mg; comprimidos ER de 18 e 36 mg	5-10 mg 18 mg	5-60 mg 18-54 mg	20-30 mg Ainda não estabelecida	Crianças: 80 mg Adultos: 90 mg 54 mg
Modafinil	Comprimidos de 100 e 200 mg	100 mg	Não utilizada	400 mg	400 mg
Pemolina	Comprimidos de 18,75, 37,5 e 75 mg; comprimidos mastigáveis de 37,5 mg	37,5 mg	56,25-75 mg	Não utilizada	112,5 mg

[a]Para crianças de 6 anos ou mais.
ER: liberação estendida; SR: liberação sustentada; SI: sem informação; TDAH: transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.
*Apneia obstrutiva do sono, narcolepsia e transtorno do ritmo circadiano por mudanças frequentes de turno de trabalho.

é administrada em doses de 18,75 a 112,5 mg ao dia. Exames da função hepática devem ser monitorados durante a utilização da pemolina. Embora não esteja claro se a avaliação rotineira do fígado possa prever a insuficiência hepática aguda produzida pela pemolina, certamente é necessário interromper seu uso se os testes mostrarem qualquer indicação de disfunção hepática. Em geral, as crianças são mais sensíveis aos efeitos adversos do que os adultos. A dosagem para o tratamento da narcolepsia e da depressão é comparável à utilizada no tratamento do TDAH.

A dose inicial do modafinil é de 200 mg pela manhã em indivíduos clinicamente saudáveis e 100 mg pela manhã naqueles com comprometimento hepático. Alguns indivíduos usam uma segunda dose de 100 ou 200 mg à tarde. A dose máxima diária recomendada é de 400 mg, embora doses de 600 a 1.200 mg ao dia tenham sido utilizadas com segurança. Os efeitos adversos tornam-se proeminentes com doses acima de 400 mg diários. Comparado com os medicamentos do tipo anfetamina, o modafinil promove a vigília, mas produz menos hipervigilância e irritabilidade. Alguns indivíduos com sonolência diurna excessiva prolongam a atividade da dose matinal do modafinil com uma dose de metilfenidaro à tarde.

O armodafinil é praticamente idêntico ao modafinil, mas é dosado de modo diferente, com doses variando de 50 a 250 mg diários.

ATOMOXETINA

A atomoxetina é o primeiro medicamento não estimulante a ser aprovado pela FDA como tratamento do TDAH em crianças, adolescentes e adultos. Está inclusa neste capítulo porque compartilha sua indicação com os estimulantes descritos anteriormente.

Ações farmacológicas

Acredita-se que a ação terapêutica da atomoxetina ocorra pela inibição seletiva do transportador pré-sináptico da noradrenalina. É bem absorvida após administração oral, sendo afetada minimamente pelos alimentos. Refeições ricas em gordura podem reduzir a taxa, mas não a extensão da absorção. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas aproximadamente após 1 a 2 horas. Em concentrações terapêuticas, 98% da atomoxetina é ligada às proteínas do plasma, principalmente à albumina. A atomoxetina tem meia-vida de cerca de 5 horas e é metabolizada principalmente pela via do citocromo P450 (CYP) 2D6. Os metabolizadores lentos desse composto atingem uma área sob a curva e concentrações plasmáticas de pico cinco vezes mais altas do que os metabolizadores normais ou rápidos. Essa consideração é importante para os pacientes que recebem medicamentos inibidores da enzima CYP 2D6. Por exemplo, os efeiros antidepressivos da atomoxetina têm levado a sua utilização como coadjuvante dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou de outros antidepressivos. Medicamentos como fluoxetina, paroxetina ou bupropiona são inibidores da CYP 2D6 e podem aumentar os níveis da atomoxetina.

Indicações terapêuticas

A atomoxetina é utilizada no tratamento do TDAH. Deve ser considerada para pacientes que acham os estimulantes muito ativadores ou que experimentam outros efeitos colaterais intoleráveis. Visto que a atomoxetina não tem potencial de abuso, é uma escolha razoável no tratamento de pacientes com TDAH que também apresentam abuso de substâncias, daqueles que se queixam de sintomas de TDAH, mas que podem estar procurando substâncias estimulantes, ou dos que estejam em recuperação.

A atomoxetina pode melhorar a cognição, quando utilizada para tratar pacientes com esquizofrenia. Pode ser usada também como uma alternativa ou coadjuvante aos antidepressivos em indivíduos que deixam de responder aos tratamentos-padrão.

Precauções e reações adversas

Efeitos colaterais comuns da atomoxetina incluem desconforto abdominal, redução do apetite com consequente perda de peso, disfunção sexual, tonturas, vertigens, irritabilidade e oscilações do humor. Aumentos menores da pressão arterial e da frequência cardíaca também foram observados. Houve casos de lesão hepática grave em um pequeno número de pacientes que estava usando a atomoxetina. Esse medicamento deve ser interrompido em pacientes com icterícia (pele ou escleras amareladas, prurido) ou evidência laboratorial de comprometimenro hepático. A atomoxetina não deve ser usada ao mesmo tempo ou dentro de duas semanas do uso de um IMAO ou por pacientes com glaucoma de ângulo estreito.

Os efeitos de uma dose maior do que o dobro da dose diária recomendada são desconhecidos. Não há qualquer informação específica sobre o tratamento de *overdose* de atomoxetina.

Dosagem e diretrizes clínicas

A atomoxetina está disponível em cápsulas de 10, 18, 25, 40 e 60 mg. Em crianças e adolescentes com até 70 kg de peso corporal, a atomoxetina deve ser iniciada com a dose total diária de aproximadamente 0,5 mg/kg e aumentada após um mínimo de três dias até a dose-alvo diária total de cerca de 1,2 mg/kg, administrada em uma única dose diária pela manhã ou em doses divididas igualmente pela manhã e final da tarde ou no início da noite. A dose diária total para crianças pequenas e adolescentes não deve exceder 1,4 mg/kg ao dia ou 100 mg – o que for menor. Para crianças e adolescentes com peso corporal acima de 70 kg e para adultos, a atomoxetina deve ser iniciada com a dose total diária de 40 mg, aumentando após o mínimo de três dias para a dose-alvo diária total de aproximadamente 80 mg. As dosagens podem ser administradas em uma única dose diária pela manhã ou em doses iguais divididas pela manhã, no final da tarde ou no início da noite. Após duas a quatro semanas adicionais, elas podem ser aumentadas até o máximo de 100 mg em pacientes que não atingiram uma resposta ótima. A dose diária total máxima recomendada para crianças e adolescentes acima de 70 kg e adultos é de 100 mg.

30
Hormônios da tireoide

Os hormônios da tireoide – levotiroxina e liotironina – são utilizados em psiquiatria isoladamente ou como potencializadores no tratamento de pessoas com depressão ou com transtorno bipolar I de ciclagem rápida. Esses hormônios podem converter um indivíduo não responsivo a antidepressivos em responsivo. São utilizados também como terapia de reposição para pessoas tratadas com lítio que tenham desenvolvido um estado hipotireóideo.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os hormônios da tireoide são administrados por via oral, e sua absorção pelo trato gastrintestinal (GI) é variável, sendo aumentada se o medicamento for administrado com o estômago vazio. No cérebro, a tiroxina (T_4) atravessa a barreira hematencefálica e difunde-se para os neurônios, onde é convertida em tri-iodotironina (T_3), que é a forma fisiologicamente ativa. A meia-vida da T_4 é de seis a sete dias, e a da T_3, de um a dois dias.

O mecanismo de ação dos efeitos dos hormônios da tireoide sobre a eficácia dos antidepressivos é desconhecido. Esses hormônios ligam-se aos receptores intracelulares que regulam a transcrição de vários genes, incluindo muitos receptores de neurotransmissores.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

A principal indicação dos hormônios da tireoide em psiquiatria é como coadjuvantes dos antidepressivos. Não há correlação clara entre as medidas laboratoriais da função tireoidiana e a resposta à suplementação dos antidepressivos com hormônios da tireoide. Se um paciente não respondeu a um tratamento de seis semanas com antidepressivos em doses apropriadas, a terapia coadjuvante com lítio ou um hormônio tireoidiano é uma alternativa. A maioria dos clínicos utiliza o lítio como coadjuvante, antes de tentar um hormônio da tireoide. Vários ensaios controlados indicaram que a utilização da liotironina converte cerca de 50% dos pacientes que não respondem aos antidepressivos em responsivos.

A dosagem da liotironina é de 25 a 50 μg ao dia, acrescentada ao regime antidepressivo do paciente. A liotironina tem sido utilizada principalmente como um coadjuvante dos medicamentos tricíclicos; contudo, a evidência sugere que ela potencializa os efeitos de todos os antidepressivos.

Não foi demonstrado que os hormônios da tireoide causam problemas específicos em pacientes pediátricos ou geriátricos; entretanto, devem ser utilizados com cuidado em idosos, que podem ter cardiopatia oculta.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos são infrequentes nas doses geralmente utilizadas para a potencialização – 25 a 50 μg ao dia. Os efeitos colaterais mais comuns associados aos hormônios da tireoide são cefaleia transitória, perda de peso, palpitações, nervosismo, diarreia, cãibras abdominais, sudorese, taquicardia, aumento da pressão arterial (PA), tremores e insônia. Também pode ocorrer osteoporose com o tratamento prolongado, mas isso não foi observado em estudos que envolvem a potencialização com liotironina. A *overdose* de hormônios da tireoide pode levar a insuficiência cardíaca e morte.

Os hormônios tireoidianos não devem ser usados por pacientes com cardiopatia, angina ou hipertensão. São contraindicados na tireotoxicose, na insuficiência suprarrenal não corrigida e em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio. Podem ser administrados com segurança em gestantes, desde que seus índices laboratoriais sejam monitorados. São minimamente excretados no leite materno, e não foi demonstrado que causem problemas a lactentes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os hormônios tireoidianos podem potencializar os efeitos da varfarina e de outros anticoagulantes pelo aumento do catabolismo de fatores da coagulação. Podem aumentar a necessidade de insulina em pacientes com diabetes e de digitálicos em cardiopatas. Não devem ser coadministrados com simpatomiméticos, cetamina ou maprotilina, devido ao risco de descompensação cardíaca. A administração de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), medicamentos tricíclicos e tetracíclicos, lítio ou carbamazepina pode reduzir levemente a tiroxina sérica e aumentar as concentrações séricas da tireotropina em indivíduos eutireóideos ou que estejam fazendo reposição de hormônio da tireoide. Essa interação necessita de monitoramento sérico estrito e pode requerer aumento da dosagem ou suplementação com hormônio da tireoide.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Não há relatos de que a levotiroxina interfira em qualquer exame de laboratório, além de nos índices da função tireoidiana. A liotironina, contudo, suprime a liberação da T_4 endógena, reduzindo, dessa forma, o resultado de qualquer teste de função da tireoide que dependa da medida de T_4.

TESTES DE FUNÇÃO DA TIREOIDE

Existem vários testes de função da tireoide, incluindo o teste de T_4 pela ligação competitiva a proteínas (T_4[D]) e o teste por radioimunoensaio (T_4[RIE]), que envolve uma reação antígeno-anticorpo específica. Mais de 90% da T_4 é ligada a proteínas séricas, promovendo a secreção do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e o metabolismo celular. Outras medidas da tireoide incluem o índice de captação

de T_4 livre (FT_4I), a captação de T_3 e a T_3 sérica total medida por radioimunoensaio (T_3[RIE]). Esses testes são utilizados para excluir hipotireoidismo, que pode estar associado a sintomas de depressão. Em alguns estudos, até 10% dos pacientes que se queixam de depressão e fadiga associada têm doença hipotireoidiana incipiente. O lítio pode causar hipotireoidismo e, mais raramente, hipertireoidismo. O hipotireoidismo neonatal resulta em retardo mental, que pode ser evitado se o diagnóstico for feito no nascimento.

Teste de estimulação do hormônio liberador da tireotropina

O teste de estimulação do hormônio liberador de tireotropina (TRH) está indicado para indivíduos que tenham resultados de testes de tireoide marginalmente anormais, com suspeita de hipotireoidismo subclínico, que pode ser responsável pela depressão clínica. É utilizado também em indivíduos com possível hipotireoidismo induzido pelo lítio. O procedimento consiste em uma injeção intravenosa (IV) de 500 mg de protirelina (TRH), que produz aumento agudo dos níveis séricos de TSH, quando medidos em 15, 30, 60 e 90 minutos. Um aumento do TSH sérico de 5 a 25 mUI/mL acima da linha de base é normal. Um aumento inferior a 7 mUI/mL é considerado uma resposta atenuada, que pode estar correlacionada ao diagnóstico de depressão; 8% de todos os pacientes com depressão têm alguma doença tireoidiana.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

A liotironina encontra-se disponível em comprimidos de 5, 25 e 50 μg.* A levotiroxina está disponível em comprimidos de 12,5, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175, 200 e 300 μg; existe também na forma parenteral com 200 e 500 μg. A dosagem da liotironina é de 25 a 50 μg ao dia, acrescentados ao regime de antidepressivos do paciente. Ela tem sido utilizada como coadjuvante de todos os medicamentos antidepressivos disponíveis. Uma tentativa adequada de suplementação com liotironina deve durar de duas a três semanas. Se for bem-sucedida, deve ser mantida por dois meses e, a seguir, reduzida gradativamente na taxa de 12,5 μg por dia a cada três a sete dias.

* N. de R. T.: No Brasil, a liotironina não é comercializada, estando disponível somente em farmácias de manipulação.

31 Trazodona

A trazodona recebeu a aprovação da U.S. Food and Drug Administration (FDA), em 1981, para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). Sua nova estrutura química de triazolopiridina a diferenciava dos antidepressivos tricíclicos (ADTs), e os ensaios clínicos sugeriam segurança e melhor tolerabilidade, quando comparada aos ADTs. Havia grande expectativa de que viesse a substituir os medicamentos mais antigos como o principal suporte para o tratamento da depressão. No entanto, a sedação extrema associada à trazodona, mesmo em doses subterapêuticas, limitou sua eficácia clínica. Contudo, suas propriedades soporíferas fizeram dela a alternativa preferida, em relação aos agentes hipnóticos-padrão, como um fármaco indutor do sono. Ao contrário das pílulas convencionais para dormir, a trazodona não é uma substância controlada.

Em 2010, a FDA aprovou uma formulação de liberação estendida, administrada uma vez por dia, para tratamento do TDM em adultos. No ensaio que levou à aprovação dessa formulação, os efeitos adversos mais comuns foram sonolência ou sedação, tontura, constipação e visão turva. Surpreendentemente, apenas 4% dos pacientes do grupo da trazodona suspenderam o tratamento por causa de sonolência ou sedação. Se a incidência baixa desses efeitos colaterais for confirmada na prática clínica, a trazodona pode obter outra oportunidade de se comprovar como um antidepressivo eficaz, especialmente por seu perfil de efeitos colaterais ser tão diferente dos mostrados pelos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs).

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A trazodona é facilmente absorvida pelo trato gastrintestinal (GI) e aringe o pico de níveis plasmáticos em cerca de 1 hora. Sua meia-vida é de 5 a 9 horas, é metabolizada pelo fígado, e 75% de seus metabólitos são excretados na urina.

A trazodona é um fraco inibidor da recaptação de serotonina e um antagonista potente dos receptores serotonérgicos do tipo 2A e 2C (5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}). Seu metabólito ativo é a metaclorofenilpiperazina (mCPP), que é um agonista dos receptores 5-HT_{2C} da seroronina e tem meia-vida de 14 horas. O mCPP tem sido associado a enxaqueca, ansiedade e perda de peso.

Os efeitos adversos da trazodona são parcialmente intermediados pelo anragonismo aos receptores α_1-adrenérgicos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Transtornos depressivos

A principal indicação para o uso da trazodona é o TDM. Há uma clara relação dose-resposta, e são necessárias doses diárias de 250 a 600 mg para que haja benefício terapêutico. Esse medicamento aumenta o tempo total de sono, diminui o número e a duração dos despertares durante a noite e reduz o tempo de sono com movimentos rápidos dos olhos (sono REM). Ao contrário dos medicamentos tricíclicos, a trazodona não diminui o estágio 4 do sono, portanto é útil para pessoas deprimidas com ansiedade e insônia.

Insônia

A trazodona é um agente de primeira linha para o tratamento da insônia devido a suas qualidades sedativas substanciais e seus efeitos favoráveis sobre a arquitetura do sono (ver anteriormente), combinados com a falta de efeitos anticolinérgicos. É eficaz para insônia causada por depressão ou uso de fármacos. Quando utilizada como hipnótico, a dose inicial habitual é de 25 a 100 mg ao deitar.

Transtorno erétil masculino

A trazodona está associada a aumento do risco de priapismo. Pode potencializar ereções resultantes de estimulação sexual. Dessa forma, tem sido utilizada para prolongar o tempo de ereção e turgescência em alguns homens com transtorno erétil.

A dose para essa indicação é de 150 a 200 mg por dia. O priapismo desencadeado pela trazodona (uma ereção dolorosa que dura mais de 3 horas) é uma emergência médica. O uso da trazodona para a disfunção erétil masculina diminuiu consideravelmente desde a introdução dos inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5).

Outras indicações

A trazodona pode ser útil em doses baixas (50 mg por dia) para o controle da agitação grave em crianças com transtornos do desenvolvimento e em idosos com demência. Com doses acima de 250 mg ao dia, reduz a tensão e a apreensão associadas ao transtorno de ansiedade generalizada. Tem sido utilizada para tratar a depressão de pacientes com esquizofrenia. Pode ter efeito benéfico na insônia e nos pesadelos no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais comuns associados à trazodona são sedação, hipotensão ortostática, tonturas, cefaleia e náuseas. Alguns indivíduos experimentam boca seca ou irritação gástrica. Esse medicamento não está associado aos efeitos adversos anticolinérgicos habituais, como retenção urinária, aumento de peso e constipação. Alguns relatos de caso observaram a associação da trazodona com arritmias em

pacientes com extrassístoles ventriculares ou prolapso da valva atrioventricular esquerda (antigamente denominada válvula mitral) preexistentes. Uma neutropenia, geralmente sem relevância clínica, pode desenvolver-se e deve ser considerada se o paciente manifestar febre ou faringite.

A trazodona pode causar hipotensão ortostática significativa 4 a 6 horas após a dose ser administrada, especialmente se ingerida com agentes anti-hipertensivos ou se uma grande quantidade for administrada sem alimentos. Sua administração com alimentos torna mais lenta a absorção e reduz o pico de concentrações plasmáticas, diminuindo, assim, o risco de hipotensão ortostática.

A trazodona causa priapismo, ereção prolongada na ausência de estímulos sexuais, em 1 a cada 10 mil homens. O priapismo induzido por esse medicamento, em geral, aparece nas quatro primeiras semanas de tratamento, mas pode ocorrer até 18 meses após o início da terapia medicamentosa e manifestar-se sob qualquer dose. Nesses casos, a trazodona é imediatamente interrompida, devendo-se utilizar outro antidepressivo. Ereções dolorosas ou com duração superior a 1 hora são sinais de advertência que exigem interrupção imediata do medicamento e avaliação médica. O primeiro passo no tratamento de emergência do priapismo é a injeção intracavernosa de um agente pressor agonista α_1-adrenérgico, como o metaraminol ou a adrenalina. Em cerca de um terço dos casos relatados, houve necessidade de intervenção cirúrgica. Em alguns indivíduos, houve comprometimento permanente da função erétil ou impotência.

A trazodona está contraindicada em gestantes e lactantes. Seu uso deve ser realizado com cautela em pessoas com doenças hepáticas e renais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A trazodona potencializa os efeitos depressivos sobre o sistema nervoso central (SNC) de outros medicamentos de ação central e do álcool. A utilização concomitante de trazodona e anti-hipertensivos pode produzir hipotensão. Não houve relato de crise hipertensiva quando a trazodona foi usada para tratar a insônia associada a inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Ela pode aumentar os níveis da digoxina e da fenitoína. Deve ser utilizada com cuidado em combinação com a varfarina. Medicamentos que inibam a enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP) podem aumentar os níveis do principal metabólito da trazodona, o mCPP, levando a aumento dos efeitos colaterais.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Não há interferências laboratoriais conhecidas associadas à administração da trazodona.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

A trazodona encontra-se disponível em comprimidos de 50, 100, 150 e 300 mg. A dose única diária é tão eficaz quanto a dosagem fracionada e reduz a sedação diurna. A dose habitual de início é de 50 mg ao deitar. Ela pode ser aumentada

com acréscimos de 50 mg a cada três dias, se não surgirem problemas de sedação ou hipotensão ortostática. A faixa terapêutica para a trazodona é de 200 a 600 mg diários em dosagem fracionada. Alguns relatos indicam que doses de 400 a 600 mg ao dia são necessárias para os efeitos terapêuticos máximos; outros relatos indicam que 250 a 400 mg ao dia são suficientes. A dose deve ser aumentada gradativamente até 300 mg ao dia; a seguir, o paciente pode ser avaliado quanto à necessidade de aumentos adicionais da dosagem com base na presença ou ausência de sinais de melhora clínica.

A trazodona para uso em dose única diária está disponível em comprimidos bissulcados de 150 ou 300 mg. A dose inicial da formulação de liberação estendida é de 150 mg uma vez ao dia e pode ser aumentada em 75 mg por dia, a cada três dias. A dosagem máxima é de 375 mg ao dia. As doses diárias devem ser administradas sempre no mesmo período noturno, preferivelmente ao deitar, com o estômago vazio. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros ou partidos ao longo da linha do sulco.

32 Tricíclicos e tetracíclicos

Em 1957, a observação de que a imipramina tinha efeitos antidepressivos levou ao desenvolvimento de uma nova classe de compostos antidepressivos, a dos tricíclicos (ADTs). Por sua vez, a descoberta de que a imipramina bloqueava a recaptação da noradrenalina incentivou as pesquisas sobre o papel das catecolaminas na depressão. Após a introdução da imipramina, foram desenvolvidos vários compostos antidepressivos que compartilhavam uma estrutura básica tricíclica e efeitos secundários ou colaterais relativamente semelhantes. Mais adiante, entraram no mercado outros compostos heterocíclicos que eram similares aos ADTs em estrutura e tinham propriedades secundárias relativamente comparáveis. No passado, a amitriptilina e a imipramina eram os dois antidepressivos mais comumente prescritos nos Estados Unidos; porém, devido a seus efeitos colaterais anticolinérgicos e anti-histamínicos, seu uso se reduziu, e a nortriptilina e a desipramina tornaram-se mais populares. A nortriptilina tem efeito mínimo sobre a hipotensão ortostática, e a desipramina apresenta ação anticolinérgica muito baixa. Apesar de tais agentes serem introduzidos como antidepressivos, suas indicações terapêuticas se ampliaram, incluindo atualmente o transtorno de pânico, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e as síndromes dolorosas. A introdução de agentes antidepressivos mais novos, com ações mais seletivas sobre os neurotransmissores ou com mecanismos únicos de ação, reduziu consideravelmente a prescrição de tricíclicos e tetracíclicos. Os perfis de segurança aprimorados dos medicamentos mais recentes, especialmente quando obtidos em *overdose*, também contribuíram para o declínio no uso dos fármacos mais antigos. Contudo, os tricíclicos e tetracíclicos permanecem insuperáveis em sua eficácia antidepressiva. A Tabela 32.1 lista os medicamentos tricíclicos e tetracíclicos e suas preparações disponíveis.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

A absorção da maioria dos ADTs é completa após sua administração oral, e há metabolismo significativo pelo efeito de primeira passagem. O pico de concentração plasmática ocorre em 2 a 8 horas, e as meias-vidas dos ADTs variam de 10 a 70 horas; a nortriptilina, a maprotilina e, particularmente, a protriptilina podem ter meias-vidas mais longas. As meias-vidas longas possibilitam que todos esses compostos sejam administrados uma vez ao dia; cinco a sete dias são necessários para atingir as concentrações plasmáticas estáveis. O pamoato de imipramina é uma forma de depósito (*depot*) do medicamento para administração intramuscular (IM); as indicações para a utilização dessa preparação são limitadas.

Os ADTs sofrem metabolismo hepático pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP). Podem ocorrer interações medicamentosas clinicamente

TABELA 32.1
Preparações dos medicamentos tricíclicos e tetracíclicos

Medicamento	Comprimidos	Cápsulas	Parenteral	Solução
Imipramina	10, 25 e 50 mg	75, 100, 125 e 150 mg	12,5 mg/mL	–
Desipramina*	10, 25, 50, 75 100 e 150 mg	–	–	–
Trimipramina*	–	25, 50 e 100 mg	–	–
Amitriptilina	10, 25, 50, 75, 100 e 150 mg	–	10 mg/mL	–
Nortriptilina	–	10, 25, 50 e 75 mg	–	10 mg/5 mL
Protriptilina*	5 e 10 mg	–	–	–
Amoxapina*	25, 50, 100 e 150 mg	–	–	–
Doxepina*	–	10, 25, 50, 75, 100 e 150 mg	–	10 mg/mL
Maprotilina	25, 50 e 75 mg	–	–	–
Clomipramina	–	25, 50 e 75 mg	–	–

* N de R. T.: Não comercializados no Brasil.

relevantes na competição pela enzima CYP 2D6 entre os ADTs e a quinidina, a cimetidina, a fluoxetina, a sertralina, a paroxetina, as fenotiazinas, a carbamazepina e os antiarrítmicos tipo IC propafenona e flecainida. A administração concomitante dos ADTs e desses inibidores pode tornar o metabolismo mais lento e aumentar as concentrações plasmáticas dos ADTs. Além disso, variações genéticas na atividade da CYP 2D6 podem ser responsáveis por diferenças de até 40 vezes nas concentrações plasmáticas dos ADTs em indivíduos distintos. Pode ser necessário ajustar a dosagem dos ADTs para corrigir as mudanças nas taxas do metabolismo hepático.

Os ADTs bloqueiam o sítio do transportador de noradrenalina e serotonina, aumentando, assim, as concentrações sinápticas desses neurotransmissores. Cada medicamento, entre os ADTs, difere em afinidade por esses transportadores, com a clomipramina sendo o mais seletivo da serotonina, e a desipramina sendo o mais seletivo da noradrenalina. Os efeitos secundários dos ADTs incluem antagonismo aos receptores muscarínicos de acetilcolina, aos histaminérgicos tipo 1 (H_1) e aos adrenérgicos α_1 e α_2. É a potência desses efeitos sobre os outros receptores que determina em grande parte o perfil de efeitos colaterais de cada medicamento. A amoxapina, a nortriptilina, a desipramina e a maprotilina têm a menor atividade anticolinérgica; a doxepina tem a máxima atividade anti-histaminérgica. Ainda que tenham mais probabilidade de causar constipação, sedação, boca seca ou sensação de cabeça vazia do que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), os ADTs têm propensão menor para produzir disfunção sexual, aumento significativo de peso em longo prazo e transtornos do sono. A meia-vida e a depuração plasmática da maioria dos ADTs são muito semelhantes.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Cada uma das indicações seguintes também serve para os ISRSs, que substituíram amplamente os ADTs na prática clínica. Contudo, os ADTs representam uma alternativa razoável para indivíduos que não conseguem tolerar os efeitos adversos dos ISRSs.

Transtorno depressivo maior

O tratamento de um episódio depressivo maior e a terapia profilática do transtorno depressivo maior são as principais indicações para o uso de ADTs. Ainda que sejam eficazes no tratamento da depressão de pacientes com transtorno bipolar I, esses medicamentos têm mais probabilidade de induzir mania, hipomania ou ciclagem do que os antidepressivos mais novos, principalmente os ISRSs ou a bupropiona. Dessa forma, é recomendado que não sejam utilizados rotineiramente para tratar depressão associada aos transtornos bipolares I ou II.

Manifestações melancólicas, episódios depressivos maiores anteriores e história familiar de transtornos depressivos aumentam a probabilidade de resposta terapêutica. Todos os ADTs disponíveis são igualmente eficazes no tratamento dos transtornos depressivos. Em casos particulares, contudo, um tricíclico ou tetracíclico pode ser mais eficaz, enquanto outro pode ser ineficaz. O tratamento de um episódio depressivo maior com manifestações psicóticas quase sempre necessita da administração simultânea de um medicamento antipsicótico e de um antidepressivo.

Embora seja utilizada em todo o mundo como antidepressivo, a clomipramina só está aprovada para o tratamento do TOC nos Estados Unidos.

Transtorno de pânico com agorafobia

A imipramina é o ADT mais estudado para o transtorno de pânico com agorafobia, mas outros ADTs também são eficazes quando usados nas doses antidepressivas habituais. Devido ao potencial ansiogênico dos ADTs, as doses iniciais devem ser pequenas, sendo aumentadas gradativa e lentamente. Pequenas doses de benzodiazepínicos podem ser utilizadas no início para combater esse efeito colateral.

Transtorno de ansiedade generalizada

A utilização da doxepina para tratar transtornos de ansiedade está aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA). Alguns dados de pesquisa demonstram que a imipramina também pode ser útil. Embora quase não seja mais utilizada, a combinação de clordiazepóxido e amitriptilina está disponível para transtornos mistos de ansiedade e depressão.

Transtorno obsessivo-compulsivo

O TOC parece responder especificamente à clomipramina, bem como aos ISRSs. Alguma melhora é geralmente observada em duas a quatro semanas, mas uma redução adicional dos sintomas pode continuar pelos primeiros quatro a cinco meses de tratamento. Nenhum dos outros ADTs parece ser tão eficaz como a clomipra-

mina para esse transtorno. Ela pode ser o medicamento de escolha também para indivíduos deprimidos com manifestações obsessivas marcantes.

Dor

Os ADTs são amplamente utilizados para tratar a dor neuropática crônica e na profilaxia da cefaleia da enxaqueca. A amitriptilina é o ADT usado com mais frequência nesse caso. Durante o tratamento da dor, as doses são, em geral, mais baixas do que as administradas na depressão; 75 mg de amitriptilina, por exemplo, podem ser eficazes. Esses efeitos também aparecem de forma mais rápida.

Outros transtornos

A enurese da infância é frequentemente tratada com imipramina. A úlcera péptica pode ser tratada com a doxepina, que tem efeitos anti-histaminérgicos significativos. Outras indicações para os ADTs são narcolepsia, transtorno de pesadelo e TEPT. Esses medicamentos são, por vezes, utilizados por crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), sonambulismo, transtorno de ansiedade de separação e transtorno de terror noturno. A clomipramina tem sido utilizada também para tratar ejaculação precoce, transtornos do movimento e comportamento compulsivo em crianças com transtorno autista; no entanto, visto que os ADTs têm causado morte súbita em muitas crianças e adolescentes, é melhor evitar seu emprego nessa população.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Os ADTs estão associados a uma série de efeitos adversos problemáticos e podem ser letais quando administrados em *overdose*.

Efeitos psiquiátricos

Os ADTs podem induzir "virada" para mania ou hipomania e também exacerbar transtornos psicóticos em indivíduos suscetíveis. Em concentrações plasmáticas elevadas (níveis acima de 300 ng/mL), seus efeitos anticolinérgicos podem produzir confusão e *delirium*. Os pacientes com demência são particularmente vulneráveis a essa ocorrência.

Efeitos anticolinérgicos

Os efeitos anticolinérgicos com frequência limitam a dosagem tolerável a faixas relativamente baixas. Alguns indivíduos podem desenvolver tolerância a esses efeitos com a continuação do tratamento. Eles incluem boca seca, constipação, visão turva, *delirium* e retenção urinária. Goma de mascar sem açúcar, balas e pastilhas de fluoreto podem aliviar a boca seca. O betanecol, 25 a 50 mg três ou quatro vezes ao dia, pode reduzir a retenção urinária e auxiliar pacientes com disfunção erétil

quando o medicamento é ingerido 30 minutos antes da relação sexual. O glaucoma de ângulo estreito também pode ser agravado pelos medicamentos anticolinérgicos, e a precipitação do glaucoma requer tratamento de emergência com um agente miótico. Logo, os ADTs devem ser evitados em pacientes com glaucoma de ângulo estreito e devem ser substituídos por ISRSs. Efeitos anticolinérgicos graves podem levar a síndrome anticolinérgica do sistema nervoso central (SNC) com confusão e *delirium*, especialmente se os ADTs forem administrados com antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs) ou medicamentos anticolinérgicos. A fisostigmina IM ou intravenosa (IV) é utilizada para diagnosticar e tratar o *delirium* anticolinérgico.

Efeitos cardíacos

Quando administrados em suas doses terapêuticas habituais, os ADTs podem causar taquicardia, achatamento das ondas T, prolongamento do intervalo QT e depressão do segmento ST no registro do eletrocardiograma (ECG). A imipramina tem um efeito do tipo quinidina em concentrações plasmáticas terapêuticas e pode reduzir o número de extrassístoles ventriculares. Visto que esses medicamentos prolongam o tempo de condução, seu uso em pacientes com defeitos de condução preexistentes está contraindicado. Em pacientes com história de qualquer tipo de cardiopatia, os ADTs devem ser utilizados somente depois que os ISRSs ou outros antidepressivos mais novos tenham-se mostrado ineficazes; se forem empregados, devem ser introduzidos em doses baixas, com aumentos graduais e monitoramento das funções cardíacas. Todos os antidepressivos podem causar taquicardia, que pode persistir por meses; essa é uma das razões mais comuns para sua interrupção, especialmente em indivíduos jovens. Em concentrações plasmáticas elevadas, como ocorre com as *overdoses*, esses medicamentos podem tornar-se arritmogênicos.

Outros efeitos autonômicos

A hipotensão ortostática é o efeito adverso autonômico cardiovascular mais comum e a razão mais frequente da interrupção dos ADTs. Pode causar quedas e lesões nos indivíduos afetados. A nortriptilina talvez seja o medicamento com menos probabilidade de causar esse problema. O tratamento da hipotensão ortostática inclui evitar cafeína, ingerir pelo menos dois litros de líquido por dia e acrescentar sal à dieta, a menos que o indivíduo esteja sendo tratado para hipertensão. Em pessoas que usam agentes anti-hipertensivos, a redução da dose pode atenuar o risco de hipotensão ortostática. Outros efeitos autonômicos possíveis incluem sudorese profusa, palpitações e aumento da pressão arterial (PA). Embora algumas pessoas respondam à fludrocortisona, 0,02 a 0,05 mg duas vezes ao dia, a substituição por um ISRS é preferível à adição de um mineralocorticoide potencialmente tóxico, como a fludrocortisona. Os ADTs devem ser interrompidos dias antes de uma cirurgia eletiva, devido à ocorrência de crises hipertensivas durante o procedimento.

Sedação

A sedação é um efeito comum dos ADTs e pode ser bem-vinda na presença de insônia. Esse efeito deve-se às atividades anticolinérgicas e anti-histaminérgicas. A amitriptilina, a trimipramina e a doxepina são os agentes mais sedativos; a imipramina, a amoxapina, a nortriptilina e a maprotilina são sedativos intermediários; a desipramina e a protriptilina são os agentes menos sedativos.

Efeitos neurológicos

Pode ocorrer rápido tremor. Mioclonias e tremores da língua e das extremidades superiores são comuns. Efeitos raros incluem bloqueio da fala, parestesias, paralisia peroneal e ataxia.

A amoxapina é a única que causa sintomas parkinsonianos, acatisia e até mesmo discinesia, devido à atividade de bloqueio dopaminérgico de um de seus metabólitos. Também pode produzir síndrome neuroléptica maligna em casos raros. A maprotilina pode causar convulsões, quando a dose é aumentada com muita rapidez ou é mantida alta por muito tempo. A clomipramina e a amoxapina podem baixar mais o limiar convulsivo do que os outros medicamentos dessa classe. Como classe, porém, os ADTs têm um risco relativamente baixo de induzir convulsões, exceto em pacientes que tenham propensão de desenvolvê-los (p. ex., pacientes com epilepsia ou lesões cerebrais). Embora os ADTs ainda possam ser utilizados por esses pacientes, as dosagens iniciais devem ser mais baixas do que o habitual, e os aumentos subsequentes, gradativos.

Efeitos alérgicos e hematológicos

Exantemas são observados em 4 a 5% dos pacientes tratados com maprotilina. A icterícia é rara. Agranulocitose, leucocitose, leucopenia e eosinofilia são complicações raras do tratamento com ADTs. Contudo, se um paciente tiver faringite ou febre durante os primeiros meses de tratamento, um hemograma completo deve ser realizado imediatamente.

Efeitos hepáticos

Elevações leves e autolimitadas das concentrações das transaminases séricas podem ocorrer e devem ser monitoradas. Os ADTs podem produzir também hepatite fulminante aguda em 0,1 a 1% dos indivíduos. Tal condição pode ameaçar a vida, e o antidepressivo deve ser interrompido.

Outros efeitos adversos

É comum um pequeno aumento de peso. A amoxapina exerce uma ação antagonista sobre os receptores de dopamina, podendo causar hiperprolactinemia, impotência, galactorreia, anorgasmia e distúrbios ejaculatórios. Outros ADTs também

têm sido associados a ginecomastia e amenorreia. Além disso, foi relatada síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético com os ADTs. Outros efeitos incluem náuseas, vômitos e hepatite.

Teratogenicidade e riscos relacionados à gestação. Um elo definitivo entre os compostos tricíclicos e tetracíclicos e efeitos teratogênicos ainda não foi estabelecido, mas há relatos isolados de alterações da morfogênese. Os tricíclicos atravessam a placenta, e pode ocorrer síndrome de abstinência neonatal desses medicamentos, incluindo taquipneia, cianose, irritabilidade e reflexo de sucção deficiente. Se possível, os medicamentos tricíclicos e tetracíclicos devem ser suspensos uma semana antes do parto. Recentemente, os transportadores de noradrenalina e serotonina foram identificados na placenta e parecem desempenhar um papel importante na depuração dessas aminas no feto. O conhecimento dos efeitos de inibidores da recaptação sobre esses transportadores durante a gestação é limitado, mas um estudo comparou a inteligência e o desenvolvimento da linguagem em 80 crianças expostas aos tricíclicos durante a gestação com 84 crianças expostas a outros agentes não teratogênicos e não encontrou efeitos deletérios dos tricíclicos. Esses medicamentos são excretados no leite materno em concentrações semelhantes às do plasma. No entanto, a quantidade real liberada é pequena, por isso os níveis desses fármacos no bebê são geralmente indetectáveis ou muito baixos. Uma vez que o risco de recidiva é uma séria preocupação em pacientes com depressão recorrente e esse risco pode aumentar durante a gestação ou no período puerperal, os riscos e benefícios de continuar ou interromper o tratamento precisam ser discutidos e ponderados cuidadosamente com a paciente.

Precauções

Os ADTs podem causar uma síndrome de abstinência em recém-nascidos, consistindo em taquipneia, cianose, irritabilidade e deficiência do reflexo de sucção. Esses medicamentos passam para o leite materno, mas em concentrações geralmente imperceptíveis no plasma do bebê. Devem ser utilizados com cuidado em pacientes com doença hepática e renal. Os ADTs não devem ser administrados no decorrer da eletroconvulsoterapia (ECT), principalmente devido ao risco de efeitos adversos cardíacos graves.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores da monoaminoxidase

Os ADTs não devem ser usados durante 14 dias da administração de um inibidor da monoaminoxidase (IMAO).

Anti-hipertensivos

Os ADTs bloqueiam a recaptação neuronal da guanetidina, que é necessária para sua atividade anti-hipertensiva. Os efeitos anti-hipertensivos dos antagonistas dos

receptores β-adrenérgicos (p. ex., propranolol e clonidina) também podem ser bloqueados pelos ADTs. A coadministração de um ADT e α-metildopa pode causar agitação comportamental.

Medicamentos antiarrítmicos

As propriedades antiarrítmicas dos ADTs podem potencializar as da quinidina, um efeito que é exacerbado ainda mais pela inibição do metabolismo dos ADTs pela quinidina.

Antagonistas dos receptores de dopamina

A administração concomitante de ADTs e ARDs aumenta as concentrações plasmáticas de ambos os medicamentos. As concentrações plasmáticas da desipramina podem aumentar duas vezes durante a administração simultânea de perfenazina. Os ARDs também somam seus efeitos anticolinérgicos e sedativos aos dos ADTs.

Depressores do sistema nervoso central

Opioides, álcool, ansiolíticos, hipnóticos e medicamentos contra resfriado de venda livre em farmácias têm efeitos potencializadores, causando depressão do SNC quando coadministrados com ADTs. Os pacientes devem ser advertidos para evitar dirigir ou utilizar equipamento perigoso se estiverem sedados por ADTs.

Simpatomiméticos

A utilização dos tricíclicos com agentes simpatomiméticos pode causar efeitos cardiovasculares graves.

Anticoncepcionais orais

Os anticoncepcionais orais podem diminuir as concentrações plasmáticas dos ADTs pela indução de enzimas hepáticas.

Outras interações medicamentosas

A nicotina pode reduzir as concentrações dos ADTs. As concentrações plasmáticas também podem ser reduzidas por ácido ascórbico, cloreto de amônia, barbitúricos, fumo de cigarros, carbamazepina, hidrato de cloral, lítio e primidona, e podem ser aumentadas pela utilização simultânea de acetazolamida, bicarbonato de sódio, ácido acetilsalicílico, cimetidina, diuréticos tiazídicos, fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina. Elas podem aumentar em três ou quatro vezes quando administradas concomitantemente com fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

Os compostos tricíclicos estão presentes em baixas concentrações e provavelmente não interferem em exames laboratoriais. É possível que possam interferir na determinação convencional das concentrações sanguíneas dos neurolépticos, devido a sua similaridade estrutural e às baixas concentrações de alguns neurolépricos.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

As pessoas que pretendem usar ADTs devem passar por um exame físico e laboratorial de rotina, incluindo um hemograma completo, com contagem diferencial de leucócitos, eletrólitos séricos e testes de função hepática. Um ECG deve ser obtido por todos, especialmente por mulheres após os 40 e homens após os 30 anos de idade. Os ADTs são contraindicados em pessoas com QTc acima de 450 milissegundos. A dose inicial deve ser pequena e aumentada gradativamente. Devido à disponibilidade de alternativas mais efetivas do que os ADTs, um agente mais novo deve ser utilizado se houver qualquer condição sistêmica que possa interagir de forma adversa com os ADTs.

Os idosos e as crianças são mais sensíveis aos efeitos adversos dos ADTs do que os adultos jovens. Em crianças, o ECG deve ser monitorado regularmente durante a utilização dessa classe de medicamentos.

As preparações de ADTs disponíveis estão apresentadas na Tabela 32.1. As dosagens dos ADTs para adultos variam entre os medicamentos, como mostra a Tabela 32.2. Com exceção da protriptilina, os ADTs devem ser iniciados com 25 mg ao dia e aumentados conforme tolerado. Doses fracionadas no começo reduzem a gravidade dos efeitos adversos, embora a maior parte da dosagem deva ser administrada à noite para auxiliar a indução do sono, se for empregado um medicamento sedativo como a amitriptilina. Eventualmente, a dose diária inteira pode ser administrada ao deitar. Um erro clínico comum é parar de aumentar a dose quando o paciente está tolerando o medicamento, mas está usando menos do que a dose terapêutica máxima e ainda não exibe melhora clínica. O clínico deve avaliar rotineiramente o pulso e mudanças ortostáticas da pressão arterial enquanto a dosagem estiver sofrendo aumentos.

O uso da nortriptilina deve ser iniciado com 25 mg ao dia. A maioria dos pacientes necessita de apenas 75 mg para atingir uma concentração sanguínea de 100 mg/nL. Contudo, a dose pode ser aumentada até 150 mg diários, se necessário. A amoxapina deve ser iniciada com 150 mg ao dia e aumentada para 400 mg diários. A protriptilina deve ser iniciada com 15 mg ao dia e aumentada para 60 mg diários. A maprotilina tem sido associada a uma incidência crescente de convulsões se a dose for aumentada muito rápido ou mantida em um nível muito alto. Seu uso deve ser iniciado com 25 mg ao dia e aumentado em quatro semanas para 225 mg diários. Deve ser mantida nesse nível por seis semanas e, a seguir, reduzida a 175 ou 200 mg ao dia.

As pessoas com dor crônica podem ser particularmente sensíveis aos efeitos adversos de um ADT. Por isso, o tratamento deve começar com doses baixas, que são aumentadas em pequenos acréscimos. Algumas pessoas com dor crônica, po-

TABELA 32.2
Informações gerais sobre os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos

Nome genérico	Variação da dosagem habitual (mg/dia)	Concentrações plasmáticas terapêuticas (μg/mL)
Imipramina	150-300	150-300[a]
Desipramina	150-300	150-300[a]
Trimipramina	150-300	?
Amitriptilina	150-300	100-250[b]
Nortriptilina	50-150	50-150[a] (máxima)
Protriptilina	15-60	75-250
Amoxapina	150-400	?
Doxepina	150-300	100-250[a]
Maprotilina	150-230	150-300[a]
Clomipramina	130-250	?

[a]A dose exata pode variar entre os laboratórios.
[b]Inclui o composto original e o metabólito desmetilado.
?: Níveis terapêuticos desconhecidos.

rém, podem experimentar alívio com tratamento prolongado sob doses baixas de amitriptilina ou nortriptilina de 10 a 75 mg ao dia.

Os ADTs devem ser evitados em crianças, exceto como último recurso. As diretrizes de dosagem em crianças para a imipramina incluem o início com 1,5 mg/kg/dia. A dose pode ser gradualmente aumentada para não mais que 5 mg/kg/dia. Na enurese, a dose, em geral, é 50 a 100 mg ao dia, ao deitar. A clomipramina pode ser iniciada com 50 mg ao dia e aumentada para não mais que 3 mg/kg/dia ou 200 mg ao dia.

Para interromper o tratamento com um ADT, primeiro a dosagem deve ser reduzida a três quartos da dose máxima por um mês. Nesse momento, se nenhum sintoma estiver presente, o medicamento pode ser reduzido gradativamente em 25 mg (5 mg para a protriptilina) a cada quatro a sete dias. A redução gradativa evita uma síndrome colinérgica de rebote, que consiste em náuseas, mal-estar epigástrico, sudorese, cefaleia, dor na nuca e vômitos. Essa síndrome pode ser tratada pela reinstituição de uma pequena dose do medicamento e uma retirada mais lenta do que antes. Vários relatos de casos observaram o aparecimento de mania ou hipomania de rebote após a interrupção abrupta do uso de ADT.

Concentrações plasmáticas e monitoramento terapêutico dos medicamentos

A determinação clínica das concentrações plasmáticas deve ser realizada após cinco a sete dias na mesma dosagem de medicação e 8 a 12 horas após a última dose. Devido à variação na absorção e no metabolismo, pode haver diferenças de 30 a 50 vezes nas concentrações plasmáticas em indivíduos que recebem a mesma dose de um ADT. A nortriptilina é a única que apresenta uma associação com uma janela terapêutica; isto é, concentrações plasmáticas abaixo de 50 ng/mL ou acima de 150 ng/mL podem reduzir sua eficácia.

As concentrações plasmáticas podem ser úteis para confirmar a adesão ao tratamento, avaliar as razões para fracassos com o medicamento e documentar concentrações plasmáticas eficazes para futuro tratamento. Os clínicos devem sempre tratar o paciente, e não a concentração plasmática. Alguns pacientes têm respostas clínicas adequadas com concenrrações plasmáticas aparentemente subterapêuticas, enquanto outros somente respondem a concentrações plasmáticas supraterapêuticas, sem experimentar efeitos adversos. Essa última situação, entretanto, deve alertar o clínico para monitorar a condição do pacienre, por exemplo, com registros de ECG seriados.

Overdoses

Overdoses com ADTs são graves e frequentemente podem ser fatais. As prescrições para esses medicamentos devem ser passíveis de reutilização e não devem ser válidas por mais de uma semana para pacientes com risco de suicídio. A amoxapina pode ter maior probabilidade de levar à morte quando em superdosagem do que os outros ADTs. Os antidepressivos mais recentes são mais seguros em *overdoses.*

Os sintomas de *overdose* incluem agitação, *delirium*, convulsões, reflexos tendíneos profundos hiper-reativos, paralisia dos intestinos e da bexiga, má regulação da pressão arterial e da temperatura e midríase. Mais adiante, o quadro progride para o coma e, talvez, depressão respiratória. As arritmias cardíacas podem não responder ao tratamento. Devido às meias-vidas longas dos ADTs, os pacientes apresentam risco de arritmias cardíacas por três a quatro dias após a *overdose*, devendo ser monitorados em uma unidade de tratamento intensivo.

33
Valproato

O valproato, ou ácido valproico, está aprovado para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar I e é um dos estabilizadores do humor mais prescritos em psiquiatria. Esse medicamento tem início rápido de ação, sendo bem tolerado, e numerosos estudos sugerem que ele reduz a frequência e a intensidade dos episódios maníacos recorrentes por longos períodos.

QUÍMICA

O valproato é um ácido carboxílico com ramos de cadeia simples. Denomina-se ácido valproico porque é rapidamente convertido em forma ácida no estômago. São comercializadas várias formulações do valproato, que incluem o ácido valproico; o divalproex ou divalproato de sódio, uma mistura 1:1 de ácido valproico e valproato de sódio, de liberação lenta e com revestimento entérico, disponíveis em comprimidos e em formulação *sprinkle* (pode ser aberta, e as micropartículas, espalhadas sobre o alimento); bem como a injeção de valproato de sódio. Também há uma preparação de liberação estendida. Cada uma delas é terapeuticamente equivalente porque, no pH fisiológico, o ácido valproico se dissocia no íon valproato.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Em qualquer de suas formulações, o valproato é rápida e completamente absorvido 1 a 2 horas após sua administração oral, com o pico de concentração sérica ocorrendo 4 a 5 horas após a ingestão. Sua meia-vida plasmática é de 10 a 16 horas. O valproato é fortemente ligado às proteínas. Essa ligação torna-se saturada em dosagens mais altas, e as concentrações do valproato livre terapeuticamente eficaz aumentam em concentrações séricas acima de 50 a 100 μg/mL. A porção não ligada de valproato é considerada farmacologicamente ativa e pode atravessar a barreira hematencefálica. As preparações de liberação estendida produzem picos mais baixos das concentrações e concentrações mínimas mais altas e podem ser administradas uma vez ao dia. O valproato é metabolizado principalmente por glicuronidação e β-oxidação mitocondrial no fígado.

A base bioquímica dos efeitos terapêuticos do valproato ainda não foi completamente esclarecida. Os mecanismos sugeridos incluem o aumento da atividade do ácido γ-aminobutírico (GABA), a modulação dos canais de sódio sensíveis à voltagem e a ação sobre neuropeptídeos extra-hipotalâmicos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Atualmente, o valproato está aprovado como monoterapia ou terapia coadjuvante de convulsões parciais complexas e de convulsões de ausência simples e complexas e como terapia auxiliar para pacientes com convulsões múltiplas que incluem convulsões de ausência. O divalproato tem indicações adicionais para a profilaxia de enxaqueca.

Transtorno bipolar I

Mania aguda. Cerca de dois terços das pessoas com mania aguda respondem ao valproato. A maioria dos pacientes com mania, em geral, responde dentro de um a quatro dias após as concentrações séricas do valproato atingirem mais de 50 μg/mL. A resposta antimaníaca geralmente está associada a níveis superiores a 50 μg/mL, na faixa de 50 a 150 μg/mL. Utilizando estratégias de dosagem gradativa, essas concentrações séricas podem ser obtidas em uma semana após o início da dosagem, mas estratégias de aumento rápido da dose oral atingem concentrações terapêuticas séricas em um dia e podem controlar os sintomas maníacos em cinco dias. Os efeitos antimaníacos de curto prazo do valproato podem ser potencializados com o acréscimo de lítio, carbamazepina, antagonistas de serotonina e dopamina (ASDs) ou antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs). Muitos estudos sugeriram que o subtipo maníaco irritável responde de modo significativamente melhor ao divalproato do que ao lítio ou ao placebo. Devido a seu perfil mais favorável de efeitos adversos cognitivos, dermatológicos, tireoidianos e renais, o valproato é preferível ao lítio para o tratamento da mania aguda em crianças e idosos.

Depressão bipolar aguda. O valproato tem alguma atividade como tratamento de curto prazo dos episódios depressivos do transtorno bipolar I, mas esse efeito é bem menos pronunciado do que na intervenção dos episódios maníacos. Entre os sintomas depressivos, o valproato é mais eficaz no tratamento da agitação do que no da disforia. Na prática clínica, é utilizado com mais frequência como tratamento coadjuvante para um antidepressivo, a fim de prevenir o desenvolvimento de mania ou ciclagem rápida.

Profilaxia. Estudos sugerem que o valproato é eficaz no tratamento profilático do transtorno bipolar I, resultando em episódios maníacos mais raros, menos graves e mais curtos. Em comparação direta, o valproato é, no mínimo, tão eficaz quanto o lítio, sendo mais bem tolerado do que este. Pode ser particularmente efetivo em indivíduos com transtorno bipolar de ciclagem rápida e ciclagem ultrarrápida, mania disfórica ou mista e mania causada por uma condição clínica sistêmica, bem como em pessoas com abuso comórbido de substâncias ou ataques de pânico e naquelas que não tiveram respostas favoráveis no tratamento com lítio.

Esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo

O valproato pode acelerar a resposta ao tratamento antipsicótico em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, mas, por si só, é, em geral, menos eficaz no transtorno esquizoafetivo do que no transtorno bipolar I. Usado de forma isola-

da, é ineficaz para o tratamento de sintomas psicóticos, sendo geralmente administrado em combinação com outros medicamentos em pacientes com esses sintomas.

Outros transtornos mentais

A possível eficácia do valproato foi estudada em uma ampla faixa de transtornos psiquiátricos. Estes incluem abstinência de álcool e prevenção de sua recidiva, transtorno de pânico, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno do controle dos impulsos, transtorno da personalidade *borderline* e agitação comportamental em pacientes com demência. A evidência que apoia sua utilização nesses casos é fraca, e quaisquer efeitos terapêuticos observados podem estar relacionados ao tratamento do transtorno bipolar comórbido.

PRECAUÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

Embora seja, em geral, bem-tolerado e seguro, o tratamento com valproato apresenta algumas advertências (Tab. 33.1). Os dois efeitos adversos mais graves desse tratamento envolvem o pâncreas e o fígado. Os fatores de risco para hepatotoxicidade potencialmente fatal incluem idade precoce (menos de 3 anos), utilização concomitante de fenobarbital, presença de condições neurológicas e, sobretudo, erros inatos de metabolismo. A taxa de hepatotoxicidade fatal em pacientes que foram tratados somente com valproato é de 0,85 por 100 mil pessoas, contudo não há relatos de que algum indivíduo acima de 10 anos tenha morrido por hepatotoxicidade. Por isso, o risco dessa reação adversa em pacientes psiquiátricos adultos parece baixo. Apesar disso, se ocorrerem sintomas de letargia, mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos, edema e dor abdominal em um paciente tratado com valproato, o clínico precisa considerar a possibilidade de hepatotoxicidade grave. Um pequeno aumento nos resultados dos testes de função hepática não está correlacionado com o desenvolvimento de hepatotoxicidade grave. Casos raros de pancreatite foram observados, ocorrendo com mais frequência nos primeiros seis meses de tratamento, e essa condição ocasionalmente leva à morte. A função pancreática pode ser avaliada e acompanhada pelas concentrações da amilase sérica. Outras consequências potencialmente graves do tratamento incluem encefalopatia induzida por hiperamonemia e trombocitopenia. Trombocitopenia e disfunção plaquetária costumam ocorrer com doses elevadas e acarretam o prolongamento do tempo de sangramento.

Se possível, o valproato não deve ser utilizado por gestantes. As mulheres que necessitarem de tratamento com esse agente devem informar ao médico se pretendem engravidar. O medicamento está associado a defeitos do tubo neural (p. ex., espinha bífida) em cerca de 1 a 4% das mulheres que usam valproato durante o primeiro trimestre da gravidez. O risco de defeitos do tubo neural induzido pelo valproato pode ser reduzido com suplementos diários de ácido fólico (1 a 4 mg ao dia). Todas as mulheres com potencial para engravidar que usam esse medicamento devem receber suplementos de ácido fólico. Os bebês amamentados por mulheres sob uso de valproato desenvolvem concentrações séricas do medicamento de 1 a 10% das concentrações maternas, mas nenhum dado

TABELA 33.1
Advertências para o valproato

Efeitos colaterais mais graves	Considerações de manejo
Hepatotoxicidade	Evento idiossincrático raro Risco estimado: 1/118 mil (adultos) Perfil de risco máximo (polifarmácia, menos de 2 anos de idade, deficiência mental): 1/800
Pancreatite	Rara, com padrão similar ao de hepatotoxicidade Incidência em dados de ensaios clínicos: 2 em 2.416 (0,0008%) Vigilância pós-comercialização não mostra aumento de incidência Recidiva com a reintrodução Amilase assintomática não é antecipatória
Hiperamonemia	Rara – mais comum em combinação com carbamazepina Associada a tremor grosseiro; pode responder à administração de L-carnitina
Associados a distúrbios do ciclo da ureia	Suspensão do valproato e ingestão de proteínas Avaliação de distúrbio do ciclo da ureia subjacente O divalproato está contraindicado em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia
Teratogenicidade	Defeitos do tubo neural: 1 a 4% com valproato Informação pré-concepção e suplementação com folato e vitaminas do complexo B para todas as mulheres jovens com potencial para engravidar
Sonolência no idoso	Aumento gradativo mais lento do que o das doses convencionais Monitoramento regular da ingestão nutricional e de líquidos
Trombocitopenia	Redução da dose, se clinicamente sintomática (p. ex., equimoses, sangramento de gengivas) A trombocitopenia é mais provável com níveis de valproato ≥110 µg/mL (mulheres) e ≥135 µg/mL (homens)

Adaptada de *Physician's Desk Reference*. Oradell, NJ: Medical Economics Company; 2002.

sugere que isso crie risco para o bebê. Esse medicamento não está contraindicado em lactantes. Os clínicos não devem administrá-lo em pacientes com doença hepática. O valproato pode ser especialmente problemático para adolescentes e mulheres adultas jovens. Foram relatados casos de doença do ovário policístico em mulheres tratadas com valproato. Mesmo quando os critérios sindrômicos completos para essa síndrome não são preenchidos, muitas dessas mulheres apresentam irregularidades menstruais, perda de cabelo e hirsutismo. Acredita-se que esses efeitos sejam resultado de uma síndrome metabólica que é induzida por resistência à insulina e hiperinsulinemia.

Os efeitos adversos comuns associados ao valproato (Tab. 33.2) afetam o trato gastrintestinal, como náuseas, vômitos, dispepsia e diarreia. Esses efeitos são mais comuns no primeiro mês de tratamento, em particular se a dose for aumentada rapidamente. O ácido valproico não tamponado tem maior probabilidade de causar sintomas gastrintestinais do que o *sprinkle* com revestimento entérico ou as formulações de liberação lenta do divalproato de sódio. Outros efeitos adversos comuns envolvem o sistema nervoso: sedação, ataxia, disartria e tremor. O tremor induzido pelo valproato pode responder bem aos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos ou à gabapentina. O tratamento dos outros efeitos neurológicos adversos, em geral, necessita da redução da dosagem do valproato.

TABELA 33.2
Efeitos adversos do valproato

Comuns
Irritação GI
Náuseas
Sedação
Tremor
Aumento de peso
Perda de cabelo
Incomuns
Vômitos
Diarreia
Ataxia
Disartria
Elevação persistente das transaminases hepáticas
Raros
Hepatotoxicidade fatal (principalmente em pacientes pediátricos)
Trombocitopenia reversível
Disfunção de plaquetas
Distúrbios da coagulação
Edema
Pancreatite hemorrágica
Agranulocitose
Encefalopatia e coma
Fraqueza muscular e insuficiência respiratória

GI: gastrintestinal.

O aumento de peso é um efeito colateral frequente, especialmente no tratamento prolongado, e pode ser mais bem tratado pela limitação estrita da ingestão calórica. A perda de cabelo pode ocorrer em 5 a 10% das pessoas tratadas, e casos raros de perda completa de pelos do corpo foram relatados. Alguns clínicos têm recomendado suplementos vitamínicos que contenham zinco e selênio para o tratamento da perda de cabelo associada ao valproato. As transaminases hepáticas podem sofrer uma elevação persistente, mas sem importância clínica, de até três vezes o limite superior normal, em 5 a 40% das pessoas que usam valproato. Em geral, essa elevação é assintomática e resolve-se com a suspensão do medicamento. Doses elevadas de valproato (acima de 1.000 mg ao dia) podem, raras vezes, produzir hiponatremia de leve a moderada, provavelmente devido a algum grau da síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético, que é reversível com a redução da dose. As *overdoses* de valproato podem levar ao coma e à morte.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em geral, o valproato é administrado como parte de um regime que envolve outros agentes psicotrópicos. A única interação medicamentosa consistente com o lítio, se ambos os fármacos forem mantidos em suas respectivas faixas terapêuticas, é a exacerbação de tremores induzidos pelos medicamentos, que podem, em geral, ser tratados com antagonistas de receptores β. A combinação de valproato e ARDs pode resultar em aumento de sedação, como pode ser observado quando se adiciona valproato a qualquer depressor do sistema nervoso central (SNC) (p. ex., álcool), e em aumento da gravidade dos sintomas extrapiramidais, que costumam responder ao tratamento com os medicamentos antiparkinsonianos habituais. O valproato, em geral, pode ser combinado com segurança à carbamazepina ou aos ASDs. Talvez a interação mais preocupante do valproato com um medicamento psicotrópico envolva a lamotrigina. Desde a aprovação da lamotrigina para o tratamento do transtorno bipolar, a probabilidade de que pacientes venham a ser tratados com ambos os agentes aumentou. O valproato mais do que dobra as concentrações da lamotrigina, aumentando o risco de um exantema grave (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).

As concentrações plasmáticas de carbamazepina, diazepam, amitriptilina, nortriptilina e fenobarbital também podem aumentar quando esses medicamentos são coadministrados com o valproato, e as concentrações plasmáticas de fenitoína e desipramina podem diminuir quando elas são combinadas com ele. As concentrações plasmáticas do valproato podem diminuir quando é coadministrado com a carbamazepina e podem aumentar quando em combinação com a guanfacina, amitriptilina e fluoxetina. O valproato pode ser deslocado das proteínas plasmáticas por carbamazepina, diazepam e aspirina. As pessoas que são tratadas com anticoagulantes (p. ex., aspirina ou varfarina) também devem ser monitoradas ao iniciar a utilização do valproato, para que seja detectado o desenvolvimento de qualquer potencialização indesejada dos efeitos anticoagulantes. As interações do valproato com outros medicamentos estão listadas na Tabela 33.3.

INTERFERÊNCIAS LABORATORIAIS

O valproato pode causar o aumento dos ácidos graxos livres no soro. Seus metabólitos produzem um resultado falso-positivo para cetonas urinárias, bem como resultados de testes de função tireoidiana falsamente anormais.

TABELA 33.3
Interações do valproato com outros medicamentos

Medicamento	Interações relatadas com o valproato
Lítio	Aumento do tremor
Antipsicóticos	Aumento da sedação; aumento dos efeitos extrapiramidais; *delirium* e estupor (relato isolado)
Clozapina	Aumento da sedação; síndrome confusional (relato isolado)
Carbamazepina	Psicose aguda (relato isolado); ataxia, náuseas, letargia (relato isolado); pode reduzir as concentrações plasmáticas do valproato
Antidepressivos	Amitriptilina e fluoxetina podem aumentar as concentrações plasmáticas do valproato
Diazepam	As concentrações séricas são aumentadas pelo valproato
Clonazepam	Estado de ausência (raro; relatado somente em pacientes com epilepsia preexistente)
Fenitoína	As concentrações séricas são reduzidas pelo valproato
Fenobarbital	As concentrações séricas são aumentadas pelo valproato; aumento da sedação
Outros depressores do SNC	Aumento da sedação
Anticoagulantes	Possível potencialização do efeito

SNC: sistema nervoso central.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Quando é iniciada a terapia com valproato, deve-se solicitar um painel hepático de linha de base, um hemograma completo com contagem de plaquetas e testes para gravidez. Exames adicionais devem incluir amilase e estudos da coagulação, se houver suspeita de doença pancreática ou coagulopatia na linha de base. Além desses testes laboratoriais, leucogramas, contagens de plaquetas e concentrações das transaminases hepáticas devem ser obtidos um mês após o início do tratamento e, depois, a cada 6 a 24 meses. Contudo, visto que mesmo o monitoramento frequente pode não antecipar uma toxicidade orgânica grave, quando forem revisadas as instruções com os pacientes, é mais prudente ressaltar a necessidade de avaliação imediata de quaisquer doenças. A elevação assintomática das concentrações de transaminases até três vezes o limite superior do normal é comum e não requer alterações na dosagem. A Tabela 33.4 enumera os exames de laboratório recomendados para o tratamento com valproato.

O valproato encontra-se disponível em diversas formulações (Tab. 33.5). Para o tratamento da mania aguda, uma estratégia inicial com carga oral de 20 a 30 mg/kg ao dia pode ser utilizada para acelerar o controle dos sintomas. Isso, em geral, é bem tolerado, mas pode causar sedação excessiva e tremor em pessoas idosas. O comportamento agitado pode ser rapidamente estabilizado com infusão intravenosa (IV) de valproato. Se não estiver presente mania aguda, é melhor iniciar o tratamento de forma gradual, para minimizar os efeitos adversos comuns de náuseas, vômitos e sedação. A dose, no primeiro dia, deve ser de 250 mg, administrados com a refeição. Ela pode ser aumentada para 250 mg por via oral três vezes ao dia no curso de três a seis dias. As concentrações plasmáticas podem ser avaliadas de manhã, antes que a primeira dose diária seja administrada. As concentrações terapêuticas no plasma para controle de convulsões variam entre 50 e 100 µg/mL, mas concentrações de até 200 µg/mL costumam ser bem toleradas. É razoável usar a mesma faixa para o tratamento de transtornos mentais; a maioria dos estudos controlados utilizou 50 a 125 µg/mL. A maior parte dos pacientes atinge concentrações plasmáticas na dosagem diária entre 1.200 e 1.500 mg em doses divididas. Uma vez que os sintomas estejam bem controlados, uma única dose diária pode ser administrada ao deitar.

TABELA 33.4
Exames laboratoriais recomendados durante o tratamento com valproato

Antes do tratamento
- Rastreamento laboratorial padrão com atenção especial para função hepática, hemograma completo, incluindo contagem de leucócitos e de plaquetas.

Durante o tratamento
- Testes de função hepática ao final do primeiro mês; a seguir, a cada 6 a 24 meses se nenhuma anormalidade for encontrada.
- Hemograma completo com contagem de plaquetas ao final do primeiro mês; a seguir, a cada 6 a 24 meses se os achados forem normais.

Se os resultados dos testes de função hepática tornarem-se anormais
- Elevação leve das transaminases (menos de três vezes o normal): monitorar a cada uma a duas semanas; se o paciente estiver estável e respondendo ao valproato, os resultados são monitorados mensalmente ou a cada três meses.
- Elevação pronunciada das transaminases (mais de três vezes o normal): reduzir as doses ou interromper o valproato; aumentar a dose ou reintroduzi-la se as transaminases normalizarem e se o paciente tiver boa resposta ao valproato.

TABELA 33.5
Preparações de valproato disponíveis nos Estados Unidos

Nome genérico	Forma (doses)	Tempo para atingir o pico
Valproato de sódio injetável	Injeção (100 mg de ácido valproico/mL)	1 h
Ácido valproico	Xarope (250 mg/5 mL)	1-2 h
	Cápsulas (250 mg)	1-2 h
Divalproato de sódio	Comprimidos de liberação lenta (125, 250, 500 mg)	3-8 h
Divalproato de sódio em cápsulas revestidas	Cápsulas *sprinkle* (125 mg)	Comparados com os comprimidos de divalproato, os *sprinkles* têm um início mais rápido e uma absorção mais lenta, com um pico levemente mais baixo das concentrações plasmáticas

34

Suplementos nutricionais

Nos Estados Unidos, os termos *suplementos nutricionais* e *suplementos dietéticos* são usados como sinônimos. Os suplementos nutricionais foram oficialmente definidos na vigência da Lei da Educação e Saúde dos Suplementos Dietéticos de 1994 (Dietary Supplement Health and Education Act; DHSEA) como produtos que complementam a dieta, incluindo itens comercializados em forma de pílulas, comprimidos, cápsulas, pós e líquidos.

A fim de se qualificar como um suplemento nutricional com base na definição estabelecida, o item em questão deve conter no mínimo um (ou uma combinação) dos seguintes ingredientes: uma erva que não seja o tabaco (p. ex., erva-cidreira), um vegetal (p. ex., flores de camomila), um mineral (p. ex., magnésio), uma vitamina ou precursor (p. ex., betacaroteno, que é um precursor da vitamina A), um aminoácido (p. ex., triptofano) ou um concentrado, metabólito, constituinte ou extrato disso. Por lei, esses produtos não podem ser comercializados como um alimento convencional e têm de ser rotulados como suplementos.

A U.S. Food and Drug Administration (FDA) classifica os suplementos nutricionais como alimentos e, portanto, não os regulamenta. Ao contrário das empresas farmacêuticas, as firmas que produzem esses suplementos não precisam requerer a aprovação da FDA, a qual, por sua vez, não avalia a eficácia desses produtos.

O termo *fitoterápico* (do grego, *phutón,* significando planta) refere-se a preparações de ervas e outras plantas que são usadas ou foram utilizadas durante séculos para o tratamento de muitas condições clínicas. Atualmente, são comercializados milhares de fitoterápicos; os mais comuns com propriedades psicoativas estão listados na Tabela 34.1. Os ingredientes, as indicações, os efeitos adversos, as dosagens e os comentários, principalmente sobre interações com medicamentos comumente utilizados e prescritos em psiquiatria também estão listados na Tabela. Por exemplo, a erva-de-são-joão, que é usada para tratar a depressão, reduz a eficácia de certos medicamentos psicotrópicos, como amitriptilina, alprazolam, paroxetina e sertralina, entre outros. A cava-cava, usada para tratar estados de ansiedade, foi associada a hepatotoxicidade.

Para todos os fitoterápicos, é possível a ocorrência de efeitos adversos e interações tóxicas com outros medicamentos. Sua adulteração é comum, e há poucas, ou nenhuma, preparações-padrão confiáveis disponíveis para a maioria das ervas. Há carência de perfis de segurança e de conhecimento dos efeitos adversos da maioria dessas substâncias. Devido à escassez de ensaios clínicos, todos esses agentes devem ser evitados durante a gestação; alguns podem ser abortivos. Como a maioria desses vegetais é excretada no leite materno, os fitoterápicos são contraindicados durante a lactação.

Os clínicos sempre devem tentar obter a história de uso desses fitoterápicos durante a avaliação psiquiátrica.

É importante ser aberto ao lidar com pacientes que utilizam tais fitoterápicos, pois muitos fazem isso por várias razões: (1) porque faz parte de sua tradição cultural; (2) por não confiarem nos médicos ou estarem insatisfeitos com a medicina convencional; ou (3) porque experimentam alívio dos sintomas com a fitoterapia. Uma vez que os pacientes serão mais cooperativos com o tratamento psiquiátrico tradicional se lhes for permitido continuar usando as preparações botânicas, os psiquiatras devem manter-se abertos à discussão, e não atribuir todos os efeitos a sugestionamentos. Se forem prescritos agentes psicotrópicos, o clínico deve estar extraordinariamente alerta à possibilidade de efeitos adversos como consequência de interações medicamentosas, pois muitos fitoterápicos têm ingredientes que produzem alterações fisiológicas reais no organismo.

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversos[a]	Interações	Dosagem[a]	Comentários
Alface selvagem, *Lactuca virosa* L.	Flavonoides, cumarinas, lactonas	Sedativo, anestésico, galactogogo (estimulante da produção de leite)	Taquicardia, taquipneia, perturbação visual, diaforese	–	Indeterminada	Gosto amargo, adicionada a saladas ou bebidas; seu componente ativo é muito semelhante ao ópio
Amapola da Califórnia, *Eschscholtzia californica* L.	Alcaloides da isoquinolina, glicosídeos cianogênicos	Sedativo, hipnótico, ansiolítico; para depressão	Letargia	Sua combinação com valeriana, erva-de-são-joão ou passiflora pode causar agitação	2 g ao dia	A documentação experimental ou clínica de seus efeitos não está disponível
Areca, noz-de-areca, noz de bétele, *Areca catechu* L.	Arecolina, guvacolina	Para alteração da consciência, alivia a dor e eleva o humor	Sobrecarga parassimpatomimética: aumento da salivação, tremores, bradicardia, espasmos, distúrbios GIs, úlceras bucais	Evitar uso com medicamentos parassimpatomiméticos: os compostos tipo atropina reduzem seu efeito	Indeterminada: 8-10 g são tóxicos para humanos	Utilizada por mastigação da noz; empregada no passado como bálsamo, em forma de goma de mascar, para doenças gengivais e como vermífugo; o uso a longo prazo pode resultar em tumores malignos da cavidade oral
Artemísia, *Artemisia vulgaris* L.	Sesquiterpenos, lactonas, flavonoides	Sedativo, antidepressivo, ansiolítico	Anafilaxia, dermatite de contato; pode causar alucinações	Potencializa os anticoagulantes	5-15 g ao dia	Pode estimular contrações uterinas, pode induzir aborto
Ashwagandha, *Withania somnifera* L.	Também denominada cereja-de-inverno ou ginseng indiano, nativa da Índia Flavonoides	Antioxidante: pode reduzir os níveis de ansiedade; melhora da libido em homens e mulheres; pode reduzir os níveis de cortisol, o hormônio do estresse	Torpor e sonolência	Nenhuma	Um comprimido duas vezes ao dia, antes das refeições, com aumento gradual para quatro comprimidos diários	Nenhum

(Continua)

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos
(continuação)

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversos[a]	Interações	Dosagem[a]	Comentários
Aveia, *Avena sativa* L.	Flavonoides, oligo e polissacarídeos	Ansiolítico, hipnótico; para estresse, insônia, abstinência de ópio e tabaco	Obstrução intestinal ou outras síndromes de perturbação da motilidade intestinal, flatulência	Indeterminadas	3 g ao dia	A aveia por vezes está contaminada com aflatoxina, uma toxina de fungos correlacionada a alguns cânceres
Beladona, *Atropa belladonna* L.; erva-moura mortal	Atropina, escopolamina, flavonoides[b]	Ansiolítico	Taquicardia, arritmias, xerostomia, midríase, dificuldades com a micção e constipação	Sinérgica com medicamentos anticolinérgicos: evitar com antidepressivos tricíclicos, amantadina e quinidina	0,05-0,10 mg ao dia; a dose máxima isolada é de 0,20 mg	Tem odor forte, gosto forte e amargo e é venenosa
Camomila, *Matricaria chamomilla* L.	Flavonoides	Sedativo, ansiolítico	Reações alérgicas	Indeterminadas	2-4 g ao dia	Pode ser gabaérgica
Caseína	Peptídeos da caseína	Agente antiestressante. Pode melhorar o sono	Comumente consumida em laticínios. Pode interagir com anti-hipertensivos e reduzir a PA. Pode causar sonolência, devendo ser evitada na ingestão de álcool ou benzodiazepínicos	Nenhuma	1- 2 comprimidos, 1-2 vezes ao dia	–
Cereja-de-inverno, *Withania somnifera* L.	Alcaloides, lactonas esteroides	Sedação, tratamento para artrite, possível anticarcinogênico	Tirotoxicose, efeitos cardíacos e suprarrenais adversos	–	Indeterminada	Fumaça inalada
Ciclame, *Cyclamen europaeum* L.	Triterpenos	Ansiolítico; para queixas menstruais	Doses pequenas (p. ex., 300 mg) podem causar náuseas, vômitos e diarreia	Indeterminadas	Indeterminada	Doses elevadas podem produzir colapso respiratório

(Continua)

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos
(continuação)

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversosa	Interações	Dosagem[a]	Comentários
Cimicífuga, *Cimicifuga racemosa* L.	Triterpenos, ácido isoferúlico	Para síndrome pré-menstrual, sintomas da menopausa, dismenorreia	Ganho de peso, distúrbios GIs	Possíveis interações adversas com hormônios masculinos ou femininos	1-2 g ao dia; mais de 5 g causam vômitos, cefaleia, tonturas, colapso cardiovascular	Efeitos similares aos do estrógeno questionáveis, porque a raiz pode agir como bloqueadora dos receptores de estrógenos
Coridália, *Corydalis cava* L.	Alcaloides da isoquinolina	Sedativo, andidepressivo, para depressão leve	Alucinações, letargia	Indeterminadas	Indeterminada	Espasmos clônicos e tremor muscular na *overdose*
Cogumelo-da-lagarta, *Cordyceps sinensis* L.	Gênero de fungos que inclui cerca de 400 espécies descritas, encontradas principalmente nas grandes altitudes do platô tibetano na China Antioxidante	É usado para fraqueza e fadiga e para melhorar o impulso sexual nos idosos	Desconforto GI, boca seca e náuseas	Nenhuma	Doses variam de 3-6 g diários	Nenhum
Dedaleira chinesa, *Rehmannia glutinosa* L.	Glicosídeos iridoides	Simula a liberação de cortisol. Usada em lúpus, artrite reumatoide, fibromialgia e esclerose múltipla. Pode melhorar a asma e a urticária. Também usada para tratar menopausa, perda de cabelo e impotência	Movimentos intestinais descontrolados, intumescência, náuseas e câibras abdominais	Nenhuma	A dose exata é desconhecida	Nenhum

(Continua)

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos
(continuação)

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversos[a]	Interações	Dosagem[a]	Comentários
Efedra, *Ephedra sinica* L.	Efedrina, pseudoefedrina	Estimulante; para letargia, mal-estar, doenças do trato respiratório	Sobrecarga simpatomimética: arritmias, aumento da PA, cefaleia, irritabilidade, náuseas, vômitos	Sinérgica com agentes simpatomiméticos, serotonérgicos. Evitar com IMAOs	1-2 g ao dia	Podem ocorrer taquifilaxia e dependência (retirada do mercado)
Equinácea, *Echinacea purpurea* L.	Flavonoides, polissacarídeos, derivados do ácido cafeico, alcamidas	Estimula o sistema imunológico; para letargia, mal-estar, infecções do trato respiratório e urinário inferior	Reações alérgicas, febre, náuseas, vômitos	Indeterminadas	1-3 g ao dia	A utilização em portadores de HIV e aids é controversa; pode não ser eficaz para coriza
Escutelária, *Scutellaria lateriflora* L.	Flavonoides, monoterpenos	Ansiolítico, sedativo, hipnótico	Comprometimento cognitivo, hepatotoxicidade	Pode ocorrer reação similar ao dissulfiram se utilizada com álcool	1-2 g ao dia	Existe pouca informação para apoiar a utilização dessa erva em humanos
Estragão, *Artemisia dracunculus* L.	Flavonoides, hidroxicumarinas	Hipnótico, estimulante do apetite	Indeterminados	Indeterminadas	Indeterminada	Existe pouca informação para apoiar a utilização dessa erva em humanos
Flores de laranja-amarga, *Citrus aurantium* L.	Flavonoides, limoneno	Sedativo, ansiolítico, hipnótico	Fotossensibilização	Indeterminadas	Tintura: 2-3 g ao dia; medicamento: 4-6 g ao dia; extrato: 1-2 g ao dia	Evidência contraditória: alguns a consideram um estimulante gástrico
Folha de morangueiro, *Fragaria vesca* L.	Flavonoides, taninos	Ansiolítico	Contraindicada em indivíduos com alergia a morango	Indeterminadas	1 g ao dia	Existe pouca informação para apoiar a utilização dessa erva em humanos

(Continua)

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos
(continuação)

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversos[a]	Interações	Dosagem[a]	Comentários
Fosfatidilserina e fosfatidilcolina	Fosfolipídeos	Usado para doença de Alzheimer, declínio das funções mentais relacionado à idade, melhorar as habilidades intelectuais nos jovens, TDAH, depressão, evitar o estresse induzido pelo exercício e melhorar o desempenho atlético	Insônia e mal-estar epigástrico	Nenhuma	100 mg três vezes ao dia	Nenhum
Ginkgo biloba, *Ginkgo biloba* L.	Flavonoides, ginkgolidos A, B	Alívio sintomático de *delirium*, demência; melhora a concentração e déficits de memória; possível antídoto para a disfunção sexual induzida pelos ISRSs.	Reações alérgicas cutâneas, mal-estar GI, espasmos musculares, cefaleia	Anticoagulante: utilizar com cuidado devido a seu efeito inibidor do PAF; possível aumento de sangramento	120-240 mg ao dia	Estudos indicam melhora da cognição em pacientes com Alzheimer após 4-5 semanas de utilização, possivelmente devido ao aumento do fluxo sanguíneo
Ginseng, *Panax ginseng* L.	Triterpenos, ginsenoides	Estimulante; para fadiga, elevação do humor, sistema imunológico	Insônia, hipertonia e edema (sintomas denominados síndrome de abuso de ginseng)	Não deve ser utilizado com sedativos, hipnóticos, IMAOs, antidiabéticos ou esteroides	1-2 g ao dia	Existem diversas variedades: coreana (mais valorizada), chinesa, japonesa e americana (*Panax quinquefolius*)
Hipérico, erva-de-são-joão, *Hypericum perforatum* L.	Hipericina, flavonoides, xantonas	Antidepressivo, sedativo, ansiolítico	Cefaleia, fotossensibilidade (pode ser grave), constipação	Relatos de reação maníaca quando utilizado com sertralina; não combinar com ISRSs ou IMAOs: possível síndrome serotonérgica; não usar com álcool e opioides	100-950 mg ao dia	Sob investigação pelo NIH; pode atuar como IMAO ou ISRS; tentar por 4-6 semanas para depressão leve; se não houver melhora aparente, tentar outro tratamento
Hissopo de águas costeiras, *Hissopus officinalis* L.; *Micromeria varia* L.	-	Ansiolítico, sedativo; epilepsia, asma	Leve desconforto GI	Pode estimular	300-450 mg quatro vezes ao dia	Dados insuficientes

(Continua)

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos
(continuação)

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversos[a]	Interações	Dosagem[a]	Comentários
Jambolão, *Syzygium cumini* L.	Ácido oleico, ácido mirístico, ácido palmítico e linoleico, taninos	Ansiolítico, antidepressivo	Indeterminados	Indeterminadas	1-2 g ao dia	Na medicina popular, uma dose única inclui 30 sementes (1,9 g) do pó
Cava-cava, *Piper methysticum* L.	Lactonas da cava, pironas da cava	Sedativo, hipnótico, antiespasmódico	Letargia, perturbação da cognição, dermatite com uso prolongado, toxicidade hepática	Sinérgica com ansiolíticos e álcool; evitar com levodopa e agentes dopaminérgicos	600-800 mg ao dia	Pode ser gabaérgica; contraindicada em pacientes com depressão endógena; pode aumentar o risco de suicídio
Kanna, *Sceletium tortuosum* L.	Alcaloide, mesembrina	Ansiolítico, produz melhora do humor, empatogênico, tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica	Sedação, sonhos vívidos, cefaleia	Potencializa os efeitos da maconha; inibidor da fosfodiesterase	50-100 mg	Dados insuficientes
L-metilfolato	O folato é uma vitamina B encontrada em alguns alimentos, necessária à produção de células sadias, especialmente os eritrócitos. L-metilfolato e levomefolato são as denominações da forma ativa do ácido fólico	Usado como terapia coadjuvante do transtorno depressivo maior, não como um antidepressivo, quando usado isoladamente. O folato e o L-metilfolato são usados para tratamento da deficiência de ácido fólico na gestação e prevenção de defeitos congênitos da medula espinal	Relatos de efeitos colaterais GIs	Nenhuma	15 mg uma vez ao dia, por via oral, com ou sem alimentos	Considerado um "alimento medicinal" pela FDA e somente disponível sob prescrição. Seguro durante a gestação, quando usado conforme recomendação
Lavanda, *Lavandulla angustifolia* L.	Hidroxicumarina, taninos, ácido cafeico	Sedativo, hipnótico	Cefaleia, náusea, confusão	Sinérgica com outros sedativos	3-5 g ao dia	Pode levar à morte em *overdose*

(Continua)

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos
(continuação)

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversos[a]	Interações	Dosagem[a]	Comentários
Lúpulo, *Humulus lupulus* L.	Humolona, lupulona, flavonoides	Sedativo, ansiolítico, hipnótico; para transtornos do humor e inquietação	Contraindicado em pacientes com tumores estrógeno-dependentes (mamários, uterinos e cervicais)	Efeitos de hipertermia com antipsicóticos fenotiazínicos depressores do SNC	0,5 g ao dia	Pode reduzir os níveis plasmáticos de medicamentos metabolizados pelo sistema CYP 450
Manjericão santo, *Ocimum tenuiflorum* L.	Planta aromática tropical nativa, pertencente à família *Lamiaceae* Flavonoides	Combate estresse, resfriados comuns, cefaleias, distúrbios gástricos, inflamações, cardiopatia	Não existem dados sobre os efeitos de longa duração. Pode prolongar o tempo de coagulação, aumentar o risco de sangramento durante cirurgia e reduzir o nível de glicose no sangue	Nenhuma	Dosagem depende do tipo de formulação; a dose recomendada é de duas cápsulas de gel ingeridas com cerca de 240 mL de água diariamente	Nenhum
Marroio-negro, *Ballota nigra* L.	Diterpenos, taninos	Sedativo	Arritmias, diarreia, hipoglicemia, possíveis abortos espontâneos	Pode potencializar efeitos serotonérgicos e hipoglicêmicos de medicamentos	1-4 g ao dia	Pode causar aborto
Mitragina, kratom, *Mitragyna speciosa* L.	Alcaloide	Estimulante e depressor	Priapismo, aumento testicular, efeitos de abstinência, depressão, fadiga, insônia	Estruturalmente semelhante à ioimbina	Indeterminada	Formulações mastigáveis, extratos líquidos ou resina
Melissa, Erva-cidreira, *Melissa officinalis* L.	Flavonoides, ácido cafeico, triterpenos	Hipnótico, ansiolítico, sedativo	Indeterminados	Potencializa os depressores do SNC: reações adversas com hormônios tireoidianos	8-10 g ao dia	Dados insuficientes

(Continua)

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos
(continuação)

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversos[a]	Interações	Dosagem[a]	Comentários
N-acetilcisteína (NAC)	Aminoácido	Usada como antídoto para *overdose* de acetaminofeno; potencialização dos ISRSs no tratamento da tricotilomania	Podem ocorrer exantemas, câibras e angioedema	Carvão ativado, ampicilina, carbamazepina, cloxacilina, oxacilina, nitroglicerina e penicilina G	1.200-2.400 mg ao dia	Ação antioxidante e de modulador do glutamato. Quando usada como antídoto para *overdose* de acetaminofeno, as doses são 20-40 vezes mais altas do que as usadas em ensaios de TOC. Não se mostrou eficaz no tratamento de esquizofrenia
Népeda, erva-dos-gatos, *Nepeta cataria* L.	Ácido valérico	Sedativo, antiespasmódico; para enxaqueca	Cefaleia, mal-estar, náuseas, efeitos alucinógenos	Indeterminadas	Indeterminada	Produz *delirium* em crianças
Noz-vômica, *Strychnos nux vomica* L.	Alcaloides indólicos; estricnina e brucina, polissacarideos	Antidepressivo; para enxaqueca e sintomas da menopausa	Convulsões, lesão hepática, morte; gravemente tóxica devido à estricnina	Indeterminadas	0,02-0,05 g ao dia	Sintomas de envenenamento podem ocorrer após a ingestão de um grão; a dose letal é de 1-2 g
Ômega-3, ácido graxo	Apresenta-se em três formas: ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosa-hexaenoico (DHA) e ácido α-linolênico (ALA)	Como um complemento no tratamento de cardiopatia, colesterol alto e PA alta. Pode ser útil no tratamento de depressão, transtorno bipolar, esquizofrenia e TDAH. Pode reduzir o risco de úlceras, quando utilizado em conjunto com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides que aliviam a dor	Pode causar flatulência, intumescência, eructação e diarreia	Pode aumentar a eficácia de anticoagulantes, assim como os níveis de glicose no sangue em jejum, quando usado com medicamentos para diabetes, como insulina e metformina	As doses variam de 1-4 g ao dia	Pode estar contaminado com mercúrio e bifenilas policloradas (PCBs)

(Continua)

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos
(continuação)

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversos[a]	Interações	Dosagem[a]	Comentários
Passiflora, *Passiflora incarnata* L.	Flavonoides, glicosídeos cianogênicos	Ansiolítico, sedativo, hipnótico	Comprometimento cognitivo	Indeterminadas	4-8 g ao dia	A *overdose* causa depressão
Pimpinela-escarlate, *Anagallis arvensis* L.	Flavonoides, triterpenos, cucurbitacinas, ácidos cafeicos	Antidepressivo	Doses excessivas ou prolongadas podem levar a gastrenterite e nefrite	Indeterminadas	1,8 g do pó quatro vezes ao dia	As flores são venenosas
Polígala	O gênero *Polygala* pertence à família Polygalaceae e tem cerca de 500 espécies de plantas floríferas, conhecidas comumente como erva-leiteira e serpentária	Usada para insônia, esquecimento, confusão mental, palpitações, convulsões, ansiedade e apatia	Contraindicada em pacientes com úlcera ou gastrite; não deve ser usada a longo prazo	Nenhuma	A dosagem de polígala é de 1,5-3 g de raiz seca, 1,5-3 g de extrato líquido ou 2,5-7,5 g de tintura. Pode-se fazer um chá de polígala, ingerindo-se no máximo três taças ao dia	Nenhum
Raiz-do-ártico, raiz-dourada, *Rhodiola rosea* L.	IMAO e β-endorfina	Ansiolítico, elevação do humor e antidepressivo	Nenhum efeito colateral foi documentado nos ensaios	–	100 mg duas vezes ao dia a 200 mg três vezes ao dia	–
Rhodiola rosea L.	Potencializador, álcoois monoterpênicos, flavonoides	–	–	–	–	–
S-adenosilmetionina (SAMe)	S-adenosilmetionina (SAMe)	Usada para artrite e fibromialgia; pode ser eficaz como estratégia de potencialização dos ISRSs na depressão	Sintomas GIs, ansiedade, pesadelos, insônia e piora dos sintomas parkinsonianos	Uso com ISRSs ou ISRNs pode resultar em síndrome serotonérgica. Interage com levodopa, meperidona, pentazocina e tramadol	400-1.600 mg ao dia	Molécula de ocorrência natural composta pelo aminoácido metionina e ATP; serve como doadora do radical metila no metabolismo celular humano

(Continua)

TABELA 34.1
Medicamentos fitoterápicos com efeitos psicoativos
(continuação)

Nome	Ingredientes	Utilização	Efeitos adversos[a]	Interações	Dosagem[a]	Comentários
Tuia, árvore-da-vida, cipreste, *Platycladus orientalis* L.	Derivados da planta	Sedativo. Outros usos: para palpitações cardíacas, pânico, suores noturnos e constipação. Pode ser útil no TDAH	Nenhum efeito adverso conhecido	Nenhuma	Não existem doses claramente estabelecidas	Nenhum
Urze, *Calluna vulgaris* L.	Flavonoides, triterpenos	Ansiolítico, hipnótico	Indeterminados	Indeterminadas	Indeterminada	A eficácia para os usos alegados não foi documentada
Valeriana, *Valeriana officinalis* L.	Valepotriatos, ácido valerênico, ácido cafeico	Sedativo, relaxante muscular, hipnótico	Comprometimento cognitivo e motor, mal-estar GI, hepatotoxicidade; utilização prolongada: alergia de contato, cefaleia, inquietação, insônia, midríase, disfunção cardíaca	Evitar uso concomitante de álcool e depressores do SNC	1-2 g ao dia	Pode ser quimicamente instável
Viburno, *Viburnum prunifolium* L.	Escopoletina, flavonoides, ácidos cafeicos, triterpenos	Sedativo, ação antiespasmódica sobre o útero; para dismenorreia	Indeterminados	Efeitos de potencialização de anticoagulantes	1-3 g ao dia	Dados insuficientes
Visco, *Viscum album* L.	Flavonoides, triterpenos, lecitinas, polipeptídeos	Ansiolítico; para exaustão física e mental	Diz-se que as bagas têm efeitos eméticos e laxantes	Contraindicado em pacientes com infecções crônicas (p. ex., tuberculose)	10 ao dia	As bagas já causaram morte em crianças

[a]Não existem dados confiáveis, consistentes ou válidos sobre as doses ou os efeitos adversos da maioria dos medicamentos fitoterápicos.
[b]Os flavonoides são comuns a muitas ervas. São produtos derivados das plantas que atuam como antioxidantes, isto é, agentes que previnem a deterioração de material como o DNA por meio da oxidação.
GABA: ácido γ-aminobutírico; PA: pressão arterial; IMAO: inibidor da monoaminoxidase; GI: gastrintestinal; ISRS: inibidor seletivo da recaptação de serotonina; ISRN: inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina; SNC: sistema nervoso central; PAF: fator ativador das plaquetas; NIH: Instituto Nacional de Saúde (dos Estados Unidos); TDAH: transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; FDA: Food and Drug Administration.

35
Intoxicação e *overdose*

Qualquer medicamento pode causar efeitos adversos. Embora a maioria das reações adversas seja leve e temporária, alguns efeitos podem ser graves e letais. É uma boa prática avisar aos pacientes quais são os efeitos colaterais mais comuns que podem surgir com determinado medicamento. Também é importante explicar com cuidado como e em que horários esse medicamento deve ser ingerido. O médico que prescreve deve estar atento e identificar o surgimento dos efeitos adversos, a fim de tomar as medidas de tratamento apropriadas. Além disso, deve estar alerta aos sinais de toxicidade, que podem ser causados pelos mais variados eventos, desde o paciente que toma mais doses do que o necessário em um dia, até aquele que tem vias metabólicas idiossincráticas que permitem o acúmulo do medicamento em nível tóxico. Por fim, alguns pacientes podem usar o medicamento prescrito em quantidade exagerada para obter uma *overdose*, na tentativa de acabar com a vida. Por isso, a avaliação cuidadosa do risco de suicídio é indispensável em todos os pacientes, especialmente se o quadro clínico incluir depressão. Por fim, o médico deve fazer prescrições claras e legíveis, para evitar erros médicos decorrentes de equívocos na leitura do nome do medicamento ou dosagem por parte do farmacêutico.

A Tabela 35.1 apresenta um guia dos sinais e sintomas e do tratamento de *overdose* de medicamentos psicoterapêuticos. A dose terapêutica para um indivíduo pode ser letal para outro, dependendo de fatores como via de administração, taxa de absorção, interação com outros medicamentos, idade e saúde geral do paciente. Também é importante lembrar que o paciente pode ter ingerido mais de uma substância e que o quadro clínico pode representar abuso de várias substâncias. Portanto, o tratamento deve ser ajustado de acordo com o paciente; sua história deve ser obtida (por meio de outra pessoa), e todas as substâncias devem ser inspecionadas. Para isso, as ilustrações de vários medicamentos utilizados em psiquiatria, no início deste livro, podem ser úteis.

Um acontecimento extremo é a tentativa de suicídio por *overdose* realizada pelo paciente que ingere uma quantidade excessiva do medicamento prescrito. Alguns são mais letais do que outros em *overdose*. Por exemplo, os barbitúricos são mais letais do que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), e o médico deve saber quais são os fármacos potencialmente mais letais. Se houver preocupação com suicídio, é boa prática médica fazer prescrições que não possam ser reutilizadas, com pequenas quantidades de medicamento. Em casos extremos, o clínico deve verificar se o paciente está tomando o medicamento em vez de guardá-lo para tentar uma *overdose* mais adiante.

Os pacientes podem tentar o suicídio justamente quando parecem estar melhorando. Portanto, o clínico deve continuar a tomar cuidado com a prescrição de grandes quantidades de medicamentos até que o paciente esteja recuperado quase por completo.

Outra consideração é a possibilidade de *overdose* acidental, particularmente em crianças da casa. Os pacientes devem ser advertidos a manter os medicamentos psicotrópicos claramente rotulados e em local seguro.

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
Ácido valproico	Houve sobrevivência com 36 g; pacientes com níveis sanguíneos de 2.120 µg/mL sobreviveram; foi relatada morte com dose desconhecida	Sonolência, coma, bloqueio cardíaco	A utilidade de vômitos e lavagem gástrica varia com o tempo, visto que o medicamento tem absorção rápida; tratamento de suporte; manutenção de excreção urinária adequada; naloxona pode reverter a depressão do SNC e os efeitos da *overdose*, mas pode reverter também ação anticonvulsivante, portanto deve ser utilizada com cuidado
ARDs	Clorpromazina: morte em adulto com 26 g; em criança, com 0,35 g; com tiotixeno: morte com 2,5-4 g; com fenotiazinas: morte com 1,05-10,5 g	Depressão do SNC: de sonolência a coma; sintomas extrapiramidais, agitação, inquietação, convulsões, febre, boca seca, íleo paralítico, hipotensão, taquicardia, arritmias, alterações no ECG (prolongamento do intervalo QT e alargamento do complexo QRS com risperidona)	Lavagem gástrica, catárticos salinos, carvão ativado; vômitos não são recomendados; tratamento de suporte e sintomático; monitoramento dos sinais vitais e do ECG; manutenção de vias aéreas e da respiração; líquidos IV e noradrenalina ou fenilefrina para hipotensão; evitar dopamina e adrenalina; medicamentos antiparkinsonianos, anticolinérgicos e difenidramina podem ser úteis para sintomas extrapiramidais; estimulantes como anfetaminas ou cafeína com benzoato de sódio se desejado; evitar picrotoxina e pentilenotetrazol; medicamentos antiarrítmicos como neostigmina, piridostigmina, propranolol, disopiramida, procainamida e quinidina devem ser evitados; diazepam para convulsões
Agonistas dos receptores de dopamina	Houve sobrevivência com 25 mg de apomorfina e 30 mg de pergolida	Náuseas, vômitos, convulsões, hipotensão ortostática, cefaleia, tonturas, arritmias cardíacas, alucinações, delírios, confusão, depressão, redução da PA, estimulação do SNC	Carvão ativado; manutenção de vias aéreas, da PA e da perfusão arterial; monitoramento dos sinais vitais, da função cardíaca, dos gases sanguíneos, dos eletrólitos séricos; agentes neurolépticos fenotiazínicos ou outros butirofenônicos para estimulação do SNC
Amantadina	Dose letal relatada de 1 g	Arritmia, taquicardia, hipertensão, desorientação, letargia, confusão, alucinações visuais, comportamento agressivo, ansiedade, pupilas dilatadas e com reação mínima, ataxia, tremor, hipertonia, exacerbação de convulsões, coma, edema e dificuldade respiratória, insuficiência renal, retenção urinária, desequilíbrio ácido-básico	Vômitos e lavagem gástrica; medidas de suporte, incluindo monitoramento cardiovascular, manutenção de vias aéreas e controle da respiração e administração de oxigênio; evitar agentes adrenérgicos, já que podem predispor a arritmias ventriculares; fisostigmina IV para tratar a toxicidade sobre o SNC; clorpromazina para psicose tóxica; sedação e anticonvulsivantes conforme necessário; monitorar pH da urina, excreção urinária e eletrólitos séricos; agentes acidificadores da urina aumentam taxa de excreção; líquidos IV, cateterismo para retenção urinária

(Continua)

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]
(continuação)

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
Anfetaminas	Efeitos tóxicos com 30 mg; toxicidade idiossincrática desde 2 mg; sobrevivência relatada com até 500 mg	Euforia, irritabilidade, hiperatividade, sintomas psicóticos, depressão, pânico, fala rápida, confusão, anorexia, insônia, hiper-reflexia, tremor, boca seca, hiperpirexia, convulsões, coma, dor no peito, arritmia, bloqueio cardíaco, hiper/hipotensão, choque, náuseas, vômitos, diarreia, câibras abdominais, taquipneia, rabdomiólise	Vômitos ou lavagem gástrica, carvão ativado, catárticos (podem ser eficazes muito depois da ingestão, devido à reciclagem pela mucosa gástrica); medidas de suporte; redução de estímulos externos; sedação com clorpromazina; fentolamina IV para hipertensão grave; acidificação da urina.
Antagonistas de receptores β-adrenérgicos	Efeitos tóxicos com 0,8-6 g de propranolol	Hipotensão, bradicardia, insuficiência cardíaca, broncoespasmo, perda de consciência, convulsões	Vômitos ou lavagem gástrica; medidas de suporte; glucagônio para hipotensão e depressão miocárdica; atropina IV para bradicardia sintomática; isoproterenol IV para casos persistentes; marca-passo se refratária; diuréticos ou glicosídeos cardíacos para insuficiência cardíaca; teofilina ou agonistas β_2 para bronco-espasmo; diazepam IV para convulsões.
Anticolinérgicos	700 mg a 7 g (doses variam, dependendo do agente envolvido)	Pele quente, ruborizada e seca; secura das mucosas, hipertermia, exantema, choque, taquicardia, pupilas dilatadas não reativas, visão turva; *delirium*, delírios, ataxia, alucinações, convulsões, coma, disfagia, náuseas, vômitos, ruídos intestinais hipoativos, parada respiratória, retenção urinária	Vômitos ou lavagem gástrica, carvão ativado, catárticos salinos; tratamento de suporte e sintomático; 1-2 mg de fisostigmina podem reverter os efeitos anticolinérgicos; compressas frias, dispositivos mecânicos de refrigeração ou esponjas com água morna para hipertermia; monitoramento contínuo do ECG; vasopressores e hidratação para choque; propranolol IV para taquiarritmias supraventriculares; evitar ARDs; mióticos locais para midríase; diazepam para agitação.
Anti-histamínicos	2,8 g de difenidramina; 1,75-17,5 g de hidroxizina	Desorientação, sonolência, excitação, depressão, alucinações, ansiedade, *delirium*; hipertermia, taquicardia, hipotensão, arritmias, convulsões	Vômitos ou lavagem gástrica; manutenção da função cardiorrespiratória; líquidos IV e vasopressores para hipotensão; cafeína e benzoato de sódio para contraposição aos efeitos depressores do SNC; fisostigmina para efeitos anticolinérgicos; diazepam para convulsões; esponjas com água morna (não com álcool) ou compressas frias para hipertermia.

(Continua)

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]
(continuação)

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
Barbitúricos	10 vezes a dose diária ou 1 g da maioria dos barbitúricos causa toxicidade grave; 2-10 g são fatais	*Delirium*, confusão, excitação, cefaleia, depressão respiratória e do SNC (de sonolência a coma); respiração de Cheyne-Stokes, arreflexia, choque, miose, oligúria, taquicardia, hipotensão, hipotonia	Vômitos ou lavagem gástrica, carvão ativado, catárticos salinos; tratamento de suporte, incluindo manutenção de vias aéreas e respiração e tratamento do choque quando necessário; manutenção dos sinais vitais e do equilíbrio hidrossalino; alcalinização da urina aumenta a excreção; diurese forçada se a função renal estiver normal; hemodiálise nos casos graves
Benzodiazepínicos	Dose tóxica: diazepam, 2 g; clordiazepóxido, 6 g	Depressão do SNC variando de sonolência a coma; fala arrastada, ataxia, confusão, hiporreflexia, hipotensão, hipotonia	Vômitos ou lavagem gástrica, carvão ativado e catárticos salinos; tratamento de suporte; monitoramento dos sinais vitais; manutenção de vias aéreas; líquidos IV e noradrenalina para hipotensão; antagonista de benzodiazepínicos, flumazenil, pode ser utilizado com cuidado e somente em pacientes hospitalizados
Bromocriptina	Sobrevivência relatada com até 225 mg; uma morte relatada com dosagem desconhecida	Hipotensão grave, náuseas, vômitos, psicose	Lavagem gástrica e aspiração; líquidos IV para hipotensão
Bupropiona	Sobrevivência com 17,5 g; mortes relatadas com *overdoses* massivas	Convulsões, perda de consciência, alucinações, taquicardia	Lavagem gástrica e carvão ativado (vômitos não são recomendados); tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas e da respiração; EEG, ECG e monitoramento dos sinais vitais por 48 horas; provisão de líquidos; benzodiazepínicos IV para convulsões
Buspirona	Toxicidade com 375 mg; dose fatal desconhecida	Tonturas, sonolência, náuseas, vômitos, miose, mal-estar epigástrico	Vômitos ou lavagem gástrica; tratamento sintomático e de suporte; monitoramento dos sinais vitais
Carbamazepina	Houve sobrevivência com 30 g em adultos e 10 g em crianças; relatadas doses letais de 3,2 g em adultos e 1,6-4 g em crianças	Sonolência, coma, convulsões, tonturas, ataxia, agitação, tremores, movimentos atetoides, opistótono, balismo, reflexos anormais, adiadococinesia, nistagmo, midríase, náuseas, vômitos, rubor, cianose, retenção urinária, hipo/hipertensão, arritmias, taquicardia, choque, depressão respiratória	Vômitos ou lavagem gástrica, carvão ativado e laxantes; tratamento de suporte; manutenção respiratória; monitoramento dos sinais vitais, ECG, função renal e reflexos pupilares; diurese forçada; diálise em intoxicação grave com insuficiência renal; líquidos IV e vasopressores para hipotensão; diazepam para convulsões

(Continua)

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]
(continuação)

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
Clonidina	Houve sobrevivência com 100 mg; dose de 0,1 mg tóxica em crianças; sem mortes com clonidina isolada; duas mortes com *overdoses* mistas	Hipertensão (seguida de hipotensão), bradicardia, arritmia, distúrbios da condução cardíaca, depressão respiratória, apneia, hiporreflexia ou arreflexia, convulsões, miose, fraqueza, irritabilidade, sedação, coma, hipotermia	Lavagem gástrica, carvão ativado e catárticos salinos (vômitos não são recomendados); tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas e da respiração; furosemida IV, antagonistas dos receptores β-adrenérgicos ou diazóxido para hipertensão; líquidos IV, vasopressores e posição de Trendelenburg para hipotensão; atropina IV para bradicardia sintomática; naloxona para depressão respiratória, hipotensão e coma; benzodiazepínicos IV para convulsões
Clozapina	Houve sobrevivência com > 4 g; dose letal > 2,5 g	*Delirium*, sonolência, coma, depressão respiratória, taquicardia, arritmias, hipotensão, hipersalivação, convulsões	Carvão ativado com sorbitol (pode ser tanto ou mais eficaz do que vômitos e lavagem gástrica); tratamento sintomático e de suporte, manutenção de vias aéreas e da respiração; monitoramento cardíaco e dos sinais vitais; adrenalina, quinidina e procainamida devem ser evitadas; pacientes devem ser observados por vários dias para efeitos tardios
Dantroleno	Sem dados disponíveis de *overdose*	Fraqueza muscular, letargia, coma, cristalúria, diarreia	Lavagem gástrica; tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas e da respiração, observação cuidadosa do paciente; monitoramento do ECG; grande quantidade de líquidos IV para evitar cristalúria
Dissulfiram	≥ 6 mortes com 0,5-1 g de dissulfiram com lavado broncoalveolar de 1 mg/mL; a ingestão de 30 g produz toxicidade grave	Cefaleia, neuropatia óptica e periférica, comportamento psicótico, lesão de mucosas, exantema, depressão respiratória, colapso cardiovascular, arritmias, infarto do miocárdio, ICC aguda, inconsciência, convulsões, morte	Lavagem gástrica; tratamento de suporte; restaurar PA e tratar choque; monitorar níveis de potássio; manutenção de vias aéreas e da respiração; anti-histamínicos IV, vitamina C e sulfato de efedrina podem ser benéficos
Duloxetina	Houve sobrevivência com 0,3-1,4 g	Náuseas, sonolência, boca seca, tonturas, constipação, redução do apetite, anorexia, fadiga, aumento da sudorese	Lavagem gástrica e carvão ativado (vômitos não são recomendados); manutenção de vias aéreas, oxigenação e ventilação; monitoramento dos sinais vitais e do ritmo cardíaco

(Continua)

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]
(continuação)

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
Fluoxetina	Houve sobrevivência com 8 g em adultos e 3 g em crianças; dose letal desconhecida; duas mortes em combinação com outros medicamentos	Náuseas, vômitos, excitação do SNC, inquietação, agitação, hipomania, taquicardia, hipertensão, convulsões	Lavagem gástrica e carvão ativado (vômitos não são recomendados); tratamento de suporte e sintomático; manutenção de vias aéreas e da respiração; monitoramento do ECG e dos sinais vitais; diazepam IV para ocorrência de convulsões
Fluvoxamina	Houve sobrevivência com 10 g; duas mortes causadas por dosagem desconhecida de fluvoxamina isolada	Sonolência, vômitos, diarreia, tonturas, coma, taquicardia, bradicardia, hipotensão, anormalidades no ECG e na função hepática, convulsões	Lavagem gástrica e carvão ativado; tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas e da respiração; monitoramento do ECG e dos sinais vitais
Gabapentina	Houve sobrevivência com 47 g; dose letal desconhecida	Visão dupla, fala arrastada, sonolência, letargia, diarreia	Tratamento de suporte; hemodiálise para comprometimento renal significativo
Hidrato de cloral	Houve sobrevivência com 30 g; relatada dose letal de 10 g	Coma, confusão, sonolência, miose, depressão respiratória, hipotensão, hipotermia, vômitos; necrose gástrica e perfuração, estreitamento esofágico, lesão hepática e renal	Lavagem gástrica; tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas, da função cardiorrespiratória e da temperatura corporal; hemodiálise ou diálise peritoneal podem ser úteis; enema salino se o medicamento foi administrado por via retal
Hormônios tireoidianos	Toxicidade grave com 0,3 g/kg de tireoide dessecada (ou extrato de tireoide)	Tireotoxicose: nervosismo, sudorese, palpitações, câibras abdominais, diarreia, taquicardia, hipertensão, cefaleia, arritmias, tremores, insuficiência cardíaca, angina, insônia, aumento do apetite, perda de peso, intolerância ao calor, febre, irregularidades menstruais	Vômitos ou lavagem gástrica, carvão ativado e colestiramina para interferir na absorção da tiroxina; tratamento de suporte; controle de perdas líquidas, febre, hipoglicemia; manutenção de vias aéreas e da respiração; antagonistas dos receptores β-adrenérgicos como o propranolol (1-3 mg IV em 10 minutos) podem ser utilizados para contraposição do aumento da atividade simpatomimética

(Continua)

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]
(continuação)

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
IMAOs	600 mg resultam em toxicidade grave; ocorrência de doses isoladas de 1,75-7 g fatais	Tonturas, sonolência, irritabilidade, insônia, cefaleia, confusão, hiperatividade, agitação, ansiedade, alucinações, trismo, opistótono, rigidez, convulsões, coma, crise hipertensiva (principalmente em combinação com tiramina); taquicardia, hipotensão, arritmia, sudorese, dor no peito, choque, hipertensão, depressão respiratória, tendência a desmaio, hiperpirexia	Vômitos ou lavagem gástrica e carvão ativado; tratamento sintomático e de suporte; manutenção de vias aéreas e da respiração; monitoramento dos sinais vitais; manutenção do equilíbrio hidreletrolítico; tratamento de hipotensão e choque com líquidos IV e vasopressores (os adrenérgicos devem produzir aumento considerável da resposta pressora; por isso, administrá-los cuidadosamente); diazepam IV para convulsões; evitar derivados da fenotiazina e estimulantes do SNC; manejar a hiperpirexia de forma intensiva com resfriamento externo; crises hipertensivas: interromper IMAOs e tratar com 5 mg IV de fentolamina em injeção lenta; os efeitos tóxicos podem ser tardios; por isso, observar o paciente por pelo menos uma semana; nunca utilizar meperidina
Inibidores dos canais de cálcio	Houve sobrevivência com 10,8 g de diltiazem e 0,9 g de nifedipino; 9,6 g de verapamil foram fatais	Confusão, cefaleia, náuseas, vômitos, convulsões, rubor, constipação, hiperglicemia, acidose metabólica, hipotensão, bradicardia, bloqueio AV, insuficiência cardíaca; arritmias, edema pulmonar não cardiogênico com verapamil	Vômitos ou lavagem gástrica, carvão ativado; tratamento de suporte; monitoramento da função cardiovascular e respiratória, observação por pelo menos 48 horas; cloreto de cálcio IV 10-20 mg/kg em solução a 10% de soro fisiológico por 30 minutos, repetindo se necessário; atropina e isoproterenol para bradicardia ou bloqueio AV; pode ser necessário um marca-passo; inotrópicos e diuréticos para insuficiência cardíaca; RCR para assistolia; líquidos e vasopressores para hipotensão
Lamotrigina	Houve sobrevivência com 15 g, com algumas mortes	Ataxia, nistagmo, aumento de convulsões, redução do nível de consciência, coma, prolongamento da condução intraventricular	Vômitos ou lavagem gástrica; tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas; monitoramento dos sinais vitais; hemodiálise
Levetiracetam	Houve sobrevivência com 6 g/dia	Torpor, sonolência, agitação, agressão, redução do nível de consciência, depressão respiratória, coma	Vômitos ou lavagem gástrica; tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas; monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico; hemodiálise
Levodopa	≥ 8 g/dia causa intoxicação	Palpitações, arritmias, espasmos ou fechamento dos olhos, psicose	Lavagem gástrica; tratamento de suporte e sintomático; manutenção de vias aéreas; monitoramento do ECG; líquidos IV; tratamento das arritmias, se necessário

(Continua)

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]
(continuação)

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
Lítio	A dose letal produz níveis séricos de > 3,5 mEq/L, 12 horas após a ingestão	Diarreia, náuseas, vômitos, sonolência, tremor, fraqueza muscular, tonturas, ataxia, nistagmo vertical, zumbidos, diabetes insípido, toxicidade em vários órgãos	Vômitos ou lavagem gástrica; infusão de 0,9% de cloreto de sódio IV se a toxicidade for decorrente de depleção do sódio; hemodiálise por 8-12 horas se o desequilíbrio hidreletrolítico não responder às medidas de apoio; sessões repetidas de diálise são necessárias se o nível for > 3 mEq/L e o paciente estiver se deteriorando ou se o nível não baixar 20% em 6 horas; o objetivo é um nível < 1 mEq/L, 8 horas após o término da diálise; ureia, manitol e aminofilina aumentam a excreção de lítio
Meprobamato	Houve sobrevivência com 40 g; dose de 12 g é letal	Estupor, sonolência, letargia, ataxia, depressão respiratória, hipotensão, choque, coma	Vômitos ou lavagem gástrica e carvão ativado; tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas, da respiração e da PA; agentes pressores se necessários; estimulantes do SNC; eliminação pode aumentar pela diurese forçada, hemodiálise, diálise peritoneal ou diurese osmótica; monitoramento da excreção urinária
Metadona	40-60 mg letais em indivíduos não tolerantes	Depressão do SNC (estupor a coma), pupilas mióticas, pele fria e úmida, bradicardia, hipotensão, parada cardíaca, choque, depressão respiratória, respiração de Cheyne-Stokes, cianose, apneia, flacidez musculoesquelética	Lavagem gástrica; tratamento de suporte; líquidos IV e vasopressores; manutenção de vias aéreas e da respiração; naloxona IV para tratamento de depressão respiratória ou cardiovascular clinicamente significativas, monitorar quanto à recorrência de depressão respiratória; tratamento repetido com naloxona até que o estado do paciente esteja estável (a dose inicial para adultos é de 0,4-2 mg IV a cada 2-3 minutos)
Metilfenidato	Houve sobrevivência com 2 g	*Delirium*, confusão, agitação, alucinações, hiperpirexia, midríase, tremores, espasmos musculares, convulsões, coma, hiper-reflexia, euforia, cefaleia, palpitações, taquicardia, arritmias, hipertensão, vômitos, sudorese, rubor, secura das mucosas	Lavagem gástrica, carvão ativado e catárticos; na toxicidade grave, utilizar com cuidado uma dose gradativa de barbitúrico de ação curta antes da lavagem; tratamento de suporte; manutenção das funções respiratória e circulatória; isolamento para reduzir os estímulos externos; proteção contra autoagressão; procedimentos de esfriamento externo para a hiperpirexia
Mirtazapina	Sem mortes relatadas causadas pelo uso da mirtazapina isolada	Desorientação, sonolência, perturbação da memória, taquicardia	Vômitos ou lavagem gástrica e carvão ativado; tratamento de suporte; monitoramento cardíaco e dos sinais vitais; manutenção de vias aéreas e da respiração
Naltrexona	≥ 1.000 mg/kg é tóxica	Salivação, depressão, convulsões, tremores, redução da atividade	Tratamento sintomático e de suporte

(Continua)

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]
(continuação)

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
Nefazodona	Toxicidade com 1-11,2 g; morte relatada em combinação com álcool	Náuseas, vômitos, sonolência	Lavagem gástrica (vômitos não são recomendados); tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas e da respiração; monitorar ECG e sinais vitais
Olanzapina	Houve sobrevivência com 300 mg; morte com 450 mg	Sonolência, fala arrastada, choque	Lavagem gástrica, carvão ativado e laxantes (vômitos não são recomendados); manutenção de vias aéreas e da respiração; monitoramento contínuo cardiovascular e do ECG; líquidos IV e vasopressores para hipotensão e choque; evitar β-agonistas; evitar adrenalina e dopamina na presença de bloqueio α-adrenérgico
Oxcarbazepina	Houve sobrevivência com 24 g	Tonturas, sonolência, diplopia, fadiga, náuseas, vômitos, ataxia, visão anormal, dor abdominal, tremor, dispepsia, marcha anormal	Lavagem gástrica e carvão ativado; tratamento de suporte e sintomático
Paroxetina	Houve sobrevivência com 2 g	Náuseas, vômitos, sedação, tonturas, sudorese, rubor facial	Lavagem gástrica e carvão ativado (vômitos não são recomendados); manutenção de vias aéreas e da respiração; monitoramento do ECG e dos sinais vitais
Pemolina	Dose tóxica: 2 g	Agitação, euforia, *delirium*, alucinações, tremores, hiper-reflexia, convulsões, coma, cefaleia, midríase, rubor, hiperpirexia, vômitos, hipertensão, taquicardia, efeitos hepáticos não atribuíveis a *overdose*	Lavagem gástrica, carvão ativado e catárticos; tratamento sintomático; clorpromazina para reduzir estimulação do SNC e efeitos simpatomiméticos; proteção contra autoagressão e estímulos externos que possam agravar a estimulação excessiva
Risperidona	Houve sobrevivência com 20-300 mg	Sonolência, sedação, taquicardia, hipotensão, sintomas extrapiramidais, hiponatremia, hipocalemia, prolongamento do intervalo QT, alargamento do complexo QRS	Estabelecer e manter as vias aéreas; lavagem gástrica; carvão ativado; monitoramento cardiovascular contínuo; disopiramida, procainamida e quinina devem ser evitadas na presença de arritmias; manejo da hipotensão com líquidos; evitar adrenalina e dopamina na presença de bloqueio dos receptores α-adrenérgicos; anticolinérgicos para sintomas extrapiramidais
Sertralina	Houve sobrevivência com 13,5 g; morte com 2,5 g; quatro mortes em combinação com álcool ou outros medicamentos	Sonolência, náuseas, vômitos, taquicardia, alterações no ECG, ansiedade, midríase	Lavagem gástrica, carvão ativado e catárticos; tratamento de suporte; manutenção de vias aéreas e da respiração; monitoramento dos sinais vitais e da função cardíaca; hidratação

(Continua)

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]
(continuação)

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
Tacrina	Dose tóxica: 2 g	Crise colinérgica: náuseas, vômitos, salivação, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso, convulsões, fraqueza muscular (morte se os músculos respiratórios forem envolvidos)	Tratamento de suporte; anticolinérgicos terciários, como atropina IV, aumentados de forma gradativa até obter efeitos; dose inicial 1-2 mg em adultos, 0,05 mg/kg em crianças; doses subsequentes a cada 10-30 minutos
Tiagabina	Houve sobrevivência com 800 mg	Sonolência, perturbação da consciência, agitação, confusão, dificuldades de fala, hostilidade, depressão, fraqueza, mioclonias, convulsões, coma, ataxia, letargia, estupor ponta-onda; tremores, desorientação, vômitos, paralisia temporária	Vômitos ou lavagem gástrica; manutenção das vias aéreas; tratamento de suporte; monitoramento dos sinais vitais
Topiramato	Houve sobrevivência com 96-110 g	Convulsões, sonolência, distúrbios da fala, visão turva, diplopia, comprometimento cognitivo letargia, coordenação anormal, estupor, hipotensão, dor abdominal, agitação, tonturas, depressão	Vômitos, lavagem gástrica ou carvão ativado; tratamento de suporte; hemodiálise
Trazodona	Houve sobrevivência com 7,5-9,2 g	Letargia, vômitos, sonolência, cefaleia, ortostase, tonturas, dispneia, zumbido, mialgias, taquicardia, incontinência, calafrios, coma	Vômitos ou lavagem gástrica; tratamento de suporte; diurese forçada pode aumentar a eliminação; tratamento da hipotensão e sedação se apropriado
Tricíclicos e tetracíclicos	Toxicidade: 0,7-1,4 g; dose fatal: 2,1-2,8 g; amitriptilina: houve sobrevivência com 10 g; dose mais baixa conhecida: 0,5 g; imipramina: dose fatal de 0,5 g (30 mg/kg – dose letal média)	Estimulação inicial do SNC, confusão, agitação, alucinações, hiperpirexia, nistagmo, hiper-reflexia, sintomas parkinsonianos, midríase, convulsões; estimulação do SNC seguida por depressão, hipotermia, depressão respiratória, hipotensão, coma, arritmias, prolongamento do QRS (o grau indica a gravidade da *overdose*), comprometimento da contratilidade cardíaca, vômitos, polirradiculoneuropatia, estupor, sonolência	Lavagem gástrica e carvão ativado; vômitos não são recomendados; tratamento sintomático e de suporte; monitoramento de ECG e dos sinais vitais; manutenção de vias aéreas e da respiração; mínimo de 6 horas de observação, com monitoramento cardíaco; diazepam IV para convulsões; bicarbonato de sódio IV para manter pH de 7,45-7,55 para auxiliar tratamento de arritmias; hiperventilação e/ou antiarrítmicos como lidocaína podem ser necessários; os antiarrítmicos tipo 1A e 1C estão contraindicados; fisostigmina não é recomendada, exceto para toxicidade anticolinérgica potencialmente fatal que se mostre refratária ao tratamento, e, sendo necessária, o uso deve ser sob supervisão de um centro de controle de intoxicação

(Continua)

TABELA 35.1
Intoxicação e *overdose* com medicamentos psicotrópicos[a]
(continuação)

Medicamento	Dose letal/tóxica	Sinais e sintomas	Tratamento
Venlafaxina	Houve sobrevivência com 6,75 g; mortes relatadas em combinações com outros medicamentos e álcool	Sonolência, convulsões, prolongamento do intervalo QT, taquicardia sinusal leve	Lavagem gástrica e carvão ativado (vômitos não são recomendados); tratamento sintomático e de suporte; manutenção de vias aéreas e da respiração; monitoramentos dos sinais vitais e do ritmo cardíaco
Zonizamida	Houve sobrevivência com 800 mg	Coma, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória	Vômitos ou lavagem gástrica; tratamento de suporte; manter vias aéreas; monitorar os sinais vitais

IV: intravenoso; SNC: sistema nervoso central; ECG: eletrocardiograma; ARD: antagonista dos receptores de dopamina; EEG: eletrencefalograma; AV: atrioventricular; RCR: ressuscitação cardiorrespiratória; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; PA: pressão arterial; IMAOs: inibidores da monoaminoxidase.
[a]O clínico deve sempre consultar o *Physicians Desk Reference* (PDR) ou entrar em contato com o fabricante do medicamento para obter as últimas informações sobre toxicidade e letalidade.

Índice

Números de páginas seguidos por *t* indicam tabelas e por *f* indicam figuras.

A

Abstinência. *Ver também* Abstinência
(retirada), síndrome de
álcool, 48-49, 58-59, 95
alprazolam, 99
benzodiazepínicos, 48-49, 99-100, 99*t*
buprenorfina, 202
clonazepam, 99
clonidina/guanfacina para, 48-49, 49*t*, 51
farmacodinâmica, 28
fluoxetina, 235-237
fluvoxamina, 235-237
hipnóticos-sedativos, 85, 235-237
IMAO, 191
metadona neonatal, 200
metadona, 202
nicotina, 48-49
opioide, 48-49, 49*t*
paroxetina, 235-237
psicofarmacologia, 28
zaleplom, 100
zolpidem, 100
Acamprosato, 132, 134-136
ações farmacológicas, 134-135
dosagem e diretrizes clínicas, 135-136
indicações, 135
interações medicamentosas, 135
interferências laboratoriais, 135
precauções e efeitos adversos, 135
Acatisia aguda induzida por neurolépticos, 58
Acatisia, 37, 63
aguda induzida por neurolépticos, 58
anticolinérgicos para, 65
benzodiazepínicos para, 95
Acebutolol, 61
Acetazolamida, 289
Act of 1994 (DSHEA), 300
Adolescentes, lítio, precauções e efeitos adversos, 173. *Ver também* Crianças
Adrenalina, 152
ADTs. *Ver* Antidepressivos tricíclicos
Agitação, 37, 144-145
Agomelatina, 184
Agorafobia, 283
Agressão, 50, 58
Álcool. *Ver também* Dissulfiram-álcool, reação
abstinência
benzodiazepínicos para, 95
β_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores, para, 58-59
clonidina/guanfacina para, 48-49
dependência, 207-208
dissulfiram e, 133
interações medicamentosas, 78, 124
Alérgicas, reações, 234-236, 286-287
α_2-adrenérgicos, agonistas dos receptores, 48-55, 54*t*
α-metildopa, 152
Alprazolam
abstinência, 99
ações farmacológicas, 91, 226
dosagem e diretrizes clínicas, 101
indução do metabolismo, 26
interações medicamentosas, 100, 196, 202, 238
precauções e reações adversas, 97-98
transtorno de pânico, 94, 230
rranstornos bipolares I e II, 95
Alprostadil, 52
Amantadina, 65-67
ações farmacológicas, 65
dosagem e diretrizes clínicas, 66

fadiga, 267
indicações terapêuticas, 65-66, 138
interações medicamentosas, 66, 106
neuroléptica maligna, síndrome, 148
precauções e efeitos adversos, 66
Amilorida, 171-172
Amilorida-hidroclorotiazida, 172
Amiodarona, 78
Amitriptilina, 218
dor, 284
inibição do metabolismo, 26
interações medicamentosas, 297
Amobarbital, 83, 84, 95, 157
Amobarbital, entrevista com, 84-85
Amoxapina, 282
dosagem e diretrizes clínicas, 290, 291
efeitos adversos, 287
Anfetaminas, 265
ARDs e, 160
dosagem e administração, 270-272, 271*t*
fadiga, 267
Anlodipina, 112
ações farmacológicas, 112, 113*t*
dosagem e diretrizes clínicas, 115
Anorexia nervosa, 37, 231
Ansiedade, 37
depressão e, benzodiazepínicos para, 94
ISRSs, reações adversas aos, e, 233
Ansiedade, transtornos de. *Ver também* Transtorno de ansiedade generalizada,
Ansiolíticos, 23
Antiansiedade, medicamentos, 23
Anticolinérgicos, 62-65
acatisia, 65
ações farmacológicas, 62, 63*t*
distonia aguda induzida por neurolépticos, 63-65
dosagem e diretrizes clínicas, 64-65
indicações terapêuticas, 62-63
interações medicamentosas, 64, 66
interferências laboratoriais, 64
intoxicação, 64
parkinsonismo induzido por neurolépticos, 62, 64
precauções e reações adversas, 63-64
Anticolinérgicos, efeitos, 34, 34*t*
ADTs e tetracíclicos, 285
centrais, ARDs e, 148
ISRS, 234
periféricos, ARDs e, 150
Anticonvulsivantes, 68-78. *Ver também* Anticonvulsivantes específicos
Antidepressivos tricíclicos (ADTs), 281-291
ações farmacológicas, 281-282
dosagem e diretrizes clínicas, 289-291
indicações terapêuticas, 282-284
interações medicamentosas, 281-282, 288-289
interferências laboratoriais, 289
precauções e reações adversas, 284-288, 284t
preparações, 282*t*
Antidepressivos, medicamentos, 23, 59. *Ver também* Antidepressivos tricíclicos; *antidepressivos específicos*
Anti-hipertensivos, 288
Anti-histamínicos, 79-82
ações farmacológicas, 79
dosagem e diretrizes clínicas, 81-82, 82*t*
estrutura molecular, 80*f*
indicações terapêuticas, 79-80
interações medicamentosas, 81
interferências laboratoriais, 81
precauções e reações adversas, 80-81
prescritos frequentemente, 79, 80*t*
usados em psiquiatria, 79, 80*t*
Antimaníacos, medicamentos, 23
Antipsicóticos de primeira geração, 142-160
ações farmacológicas, 142-143, 143*t*
indicações terapêuticas, 143-146, 143*t*
Antipsicóticos de segunda geração, 243
Antipsicóticos, medicamentos, 23. *Ver também* Antipsicóticos de primeira geração
atípicos, 243
de segunda geração, 243
Apomorfina, 137-138, 140*t*, 141
ARDs. *Ver* Dopamina, antagonistas dos receptores de
Aripiprazol, 243, 254-257
dosagem e diretrizes clínicas, 256
efeitos colaterais, 256
farmacologia, 255
indicações terapêuticas, 245
indicações, 255
interações medicamentosas, 256

mecanismos de ação, risco de aumento de peso e, 244
outros usos, 256
substituições de medicamentos, 256-257
ASDs. *Ver* Serotonina e dopamina, antagonistas de
Asenapina, 243, 257
Atenolol, 56, 61
Atomoxetina, 104, 272-273
Atropina, 168
Atropina, sulfato de, 148
Autismo, ISRSs para, 232
Azapironas, 108

B

Barbital, 83
Barbitúricos, 83-89
abstinência de hipnóticos-sedativos, 85
ações farmacológicas, 83
benzodiazepínicos vs., 85
β_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores, e, 60
dosagem e diretrizes clínicas, 86
dosagens, 84*t*
indicações terapêuticas, 83-85
interações medicamentosas, 86, 134, 152, 202
interferências laboratoriais, 86
medicamentos de ação similar, 87-89
precauções e reações adversas, 85-86
Befloxatona, 188
Benzfetamina, 270-272, 271*t*
Benzodiazepínicos, 80, 90-102, 212, 233
abstinência (retirada), síndrome de, 40
abstinência, 99-100, 99*t*
clonidina/guanfacina para, 48-49
ações farmacológicas, 90-93
barbitúricos vs., 85
buspirona e substituição de, 110-111
carbamazepina e, 99
dosagem e diretrizes clínicas, 101
entrevistas auxiliadas por medicamentos, 95
indicações terapêuticas, 93-96
interações medicamentosas, 100, 220
interferências laboratoriais, 100
overdose, flumazenil para, 95-96
precauções e reações adversas, 96-100
receptores, medicamentos que atuam sobre os, 90-102
preparações e doses de, 90, 91*t*
tolerância, dependência, abstinência, 99-100
Benztropina, 62, 64-65
β_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores, 56-61
ações farmacológicas, 56
barbitúricos e, 60
dosagem e diretrizes clínicas, 61
fenitoína e, 60
indicações terapêuticas, 56-59
interações medicamentosas, 60
interferências laboratoriais, 61
potencialização com antidepressivos, 59
precauções, 59-60
reações adversas, 59-60, 60*t*
usados em psiquiatria, 56, 57*t*, 59*t*
Betanecol, 285
interações medicamentosas, 127-128
precauções e reações adversas, 150
Bipolar, depressão, 166, 293
Bismuto, subsalicilato de, 168
Boca seca, 38
Bocejos, 234
Borderline, transtorno da personalidade, 145
Brofaromina, 188
Bromocriptina, 137
ações farmacológicas, 137-37
dosagem e diretrizes clínicas, 140, 140*t*
indicações terapêuticas, 138
interações medicamentosas, 106, 140
neuroléptica maligna, síndrome, 148
precauções e reações adversas, 139
Bulimia nervosa, 231
Buprenorfina, 198-204
ações farmacológicas, 198-199
dosagem e diretrizes clínicas, 204
indicações terapêuticas, 200-201, 206
interações medicamentosas, 202-203
interferências laboratoriais, 203
precauções e reações adversas, 201-202, 202
Bupropiona, 37, 103-107, 232, 272
ações farmacológicas, 103
anorexia e, 37

dosagem e diretrizes clínicas, 107
indicações terapêuticas, 104-105
interações medicamentosas, 106
interferências laboratoriais, 106
outras doenças sistêmicas e tratamento com, 46
precauções e reações adversas, 105-106
TDAH, 266
Buspirona, 80, 108-111
ações farmacológicas, 108
benzodiazepínico e substituição para, 110-111
dosagem e diretrizes clínicas, 110-111
indicações terapêuticas, 109
interações medicamentosas, 110
interferências laboratoriais, 110
precauções e reações adversas, 109-110
Butirofenonas, 142

C

Cálcio, inibidores dos canais de, 112-115
ações farmacológicas, 112, 113*t*
dosagem e diretrizes clínicas, 114-115
indicações terapêuticas, 112-113
interações medicamentosas, 114
interferências laboratoriais, 114
precauções e reações adversas, 113-114
Captopril, 259
Carbamazepina, 50, 112, 116-120, 144, 293
ação farmacológica, 116-117
benzodiazepínicos e, 99
dosagem e administração, 120-122-123, 122-123*t*
efeitos teratogênicos de, 46
interações medicamentosas, 78, 100, 106, 114, 119, 119*t*, 128, 163, 177, 202, 237, 238, 251, 259, 275, 281, 289, 297
interferências laboratoriais, 121
precauções e reações adversas, 118-119, 118*t*
Carbidopa, 140, 140*t*
Cardíacos, efeitos, 149, 172, 285
Catatonia, 95
Cefaleia, 37, 233
Cetamina, 275
Cetirizina, 79
Cetoconazol, 128, 202, 216, 238
Cetoprofeno, 176
Ciclazocina, 205
CID-10. *Ver Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde – 10ª revisão*
Cimetidina
absorção, 24
interações medicamentosas, 78, 100, 114, 130, 140, 152, 202, 216, 238, 251, 281, 289
Ciproeptadina
ações farmacológicas, 79
dosagem e diretrizes clínicas, 82
indicações terapêuticas, 80
interações medicamentosas, 81
precauções e reações adversas, 81
serotonérgica, síndrome, 235-236
Ciprofloxacina, 140
Citalopram, 225
ações farmacológicas, 225-226, 227, 227*t*
dosagem e diretrizes clínicas, 240
interações medicamentosas, 238
transtorno de pânico, 230
Citocromo P450 (CYP), isoenzimas do, 25-26, 26*t*, 27*t*
Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde – 10ª revisão (CID-10), 29
Clomipramina, 218, 282
dosagem e diretrizes clínicas, 290
interações medicamentosas, 192, 259
transtorno depressivo maior, 283
Clonazepam
abstinência, 99
ações farmacológicas, 91, 226
dosagem e diretrizes clínicas, 101
fobia social, 94
interações medicamentosas, 100, 177
lamotrigina, terapia coadjuvante com, 95
lítio, terapia coadjuvante com, 95
transtorno de pânico, 94, 230
transtornos bipolares I e II, 95
Clonidina, 23, 48-52, 145, 268
abstinência, 48-49, 49*t*, 51
ações farmacológicas, 48
dexroanfetamina combinada com, 50
dosagem e diretrizes clínicas, 51-52, 212

indicações terapêuticas, 48-50, 206
interações medicamentosas, 51, 53
interferências laboratoriais, 51
metilfenidato combinado com, 50
overdose, 51
precauções e reações adversas, 50-51
TDAH, 266
Cloral, hidrato de, 88-89, 289
Clorazepato, 90-91, 100
Clordiazepóxido, 90
abstinência de álcool, 95
ações farmacológicas, 91
interações medicamentosas, 78, 100
Cloridrato de lurasidona, 261-262
Clorotiazida, 237
Clorpromazina, 190
dosagem e diretrizes clínicas, 157, 158, 159
interferências laboratoriais, 155
potência, 27
precauções e reações adversas, 149-152
serotonérgica, síndrome, 235-236
Clorprotixeno, 149
Clozapina, 50, 243, 258-260
ações farmacológicas, 226
aumento de peso e, 38
diretrizes clínicas, 160, 262-263
dosagens, 160, 258
efeitos colaterais, 259-260
farmacologia, 258
indicações terapêuticas, 245
indicações, 258
interações medicamentosas, 100, 237, 238, 259
mecanismos de ação, risco de aumento de peso e, 244
neuroléptica maligna, síndrome, 148
precauções e reações adversas, 150
Cocaína, desintoxicação de, bupropiona para, 104-105
Codeína, 198
Colinesterase, inibidores da, 125-129
ações farmacológicas, 125-126
dosagem e diretrizes clínicas, 128-129
indicações terapêuticas, 126
interações medicamentosas, 127-128
interferências laboratoriais, 128
precauções e reações adversas, 126-127, 127*t*
Constipação/obstipação, 39
Contraceptivos orais, 289
Convulsões
barbitúricos, 84
ISRS, reações adversas e, 234
limiar, ARDs e, 148
Crianças
agressão em, 50
depressão em, ISRSs para, 229
esquizofrenia em, ARDs para, 146
hiperatividade em, 50
psicoterapia e farmacoterapia combinadas para, 45
CYP, isoenzimas do. *Ver* Citocromo P450, isoenzimas do

D

Dantroleno, 148, 235-236
DEA. *Ver* Drug Enforcement Agency
Delirante, transtorno, ARDs para, 144
Delirium, ARDs para, 145
Demência, ARDs para, 145
Depressão
aguda, carbamazepina para, 117
ansiedade associada com, benzodiazepínicos para, 94
bipolar, 166, 293
bupropiona para, 104
cálcio, inibidores dos canais de, 113
com sintomas psicóticos, ARDs para, 144
desvenlafaxina, succinato de, para, 218-219
duloxetina para, 222
em crianças, ISRSs para, 229
em pacientes geriátricos, ISRSs para, 229
gestação e, 228-229
ISRSs para, 228-229
pós-parto, 228-229
venlafaxina para, 218-219
Dermatológicos, efeitos
ARD, 151
carbamazepina, 118-119
lítio, 173
Descontinuação (retirada), síndrome de, 40
Desipramina, 281, 282
interações medicamentosas, 203, 220, 238, 297

Desvenlafaxina, succinato de, 218-221
dosagem e administração, 221
indicações terapêuticas, 218-219
interações medicamentosas, 220
interferências laboratoriais, 221
precauções e reações adversas, 219-220
Dexametasona, 128
Dexfenfluramina, 267
Dexmetilfenidato, 264
Dextroanfetamina, 264-265
clonidina combinada com, 50
dosagem e administração, 270-272, 271*t*
guanfacina combinada com, 50
indicações terapêuticas, 245
interferências laboratoriais, 269
precauções e reações adversas, 269
TDAH, 265-266
transtornos depressivos, 267
Dextrometorfano, 190
Diabetes, 222
Diarreia, 37
Diazepam, 90
ações farmacológicas, 91
ARD, *overdose* de, e, 152
distribuição, volume de, 25
dosagem e diretrizes clínicas, 101
interações medicamentosas, 78, 100, 134, 135, 237, 238, 297
resposta idiossincrática à dose, 27
Dibenzoxazepinas, 142
Diclofenaco, 176
Dietary Supplement Healrh and Education
Dietilpropiona, 270-272, 271*t*
Difenidramina, 79
ações farmacológicas, 79
dosagem e diretrizes clínicas, 81-82
interferências laboratoriais, 81
Difenilbutilpiperidinas, 142
Difenoxilato, 168
Digoxina, 100, 114, 128, 196, 238, 279
Di-hidroindóis, 142
Diltiazem
dosagem e diretrizes clínicas, 115
interações medicamentosas, 114, 238
precauções e reações adversas, 114
Discrasias sanguíneas, 118
Dissulfiram, 132-134
ações farmacológicas, 132-134
dosagem e diretrizes clínicas, 134
indicações terapêuticas, 133
interações medicamentosas, 28, 78, 100, 134, 135, 209
interferências laboratoriais, 134
paraldeído e, 87
precauções e reações adversas, 133
Dissulfiram-álcool, reação, 132, 133
Distonia aguda induzida por neurolépticos, 63-65
Divalproato, 112, 144, 293
Donepezil
ações farmacológicas, 125-126
dosagem e diretrizes clínicas, 128-129
indicações terapêuticas, 126
interações medicamentosas, 128
precauções e reações adversas, 126, 127*t*
Dopamina, agonistas dos receptores de, e precursores, 137-141
ações farmacológicas, 137-138
dosagem e diretrizes clínicas, 140-141, 140*t*
indicações terapêuticas, 138-139
interações medicamentosas, 139-39
interferências laboratoriais, 140
precauções e reações adversas, 139
Dopamina, antagonistas dos receptores de, (ARDs), 142-160
absorção, 24
abstinência (retirada), síndrome de, 40
ações farmacológicas, 142-143, 143*t*
comportamento violento, 144-145
dosagem e diretrizes clínicas, 155-160, 156*t*
indicações terapêuticas, 143-146, 143*t*
interações medicamentosas, 152-155, 153-154*t*, 288
interferências laboratoriais, 155
precauções e reações adversas, 146-152, 147*t*
seleção do medicamento, 160-160
Dor, ADTs e tetracíclicos para, 284
Doxepina, 282
Droperidol, 149
Drug Enforcement Agency (DEA), 30, 31-32*t*
DSHEA. *Ver* Dietary Supplement Health and
DSM-IV-TR. *Ver Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, quarta edição, texto revisado*

Duloxetina, 220, 221-223
abstinência (retirada), síndrome de, 40
ações farmacológicas, 221-222
dosagem e administração, 223
indicações terapêuticas, 222
interações medicamentosas, 223
interferências laboratoriais, 223
precauções e reações adversas, 222-223

E

ECT. *Ver* Eletroconvulsoterapia
Education Act of 1994
Efeitos cognitivos do lítio, 171
Eletroconvulsoterapia (ECT), 83
Eletrolíticos, distúrbios, 234
Emocional, embotamento, 233-234
Encefalopatia causada por lesão encefálica, 267
Encefalopatia, 267
Endócrinos, efeitos, 150, 234-236
Ensaios terapêuticos, 41-42
Erétil, transtorno, 52, 278. *Ver também* Sexual, disfunção
Eritromicina, 128, 202, 216
Escitalopram, 225
ações farmacológicas
farmacocinética, 225-226, 227*t*
farmacodinâmica, 227
dosagem e diretrizes clínicas, 240
interações medicamentosas, 238
precauções e reações adversas, 233-234
Espironolactona, 171-172
Esquizoafetivo, transtorno
ARDs para, 144
ASDs para, 244-245
lítio para, 167
valproato para, 293-294
Esquizofrenia
ARDs para, 144-146
ASDs para, 244-245
infantil, ARDs para, 146
lítio para, 167
valproato para, 293-294
Estazolam, 91, 94
Eszopiclona, 83, 90
ações farmacológicas, 92
dosagem e diretrizes clínicas, 101
insônia, 93-94
precauções e reações adversas, 97-98
Etomidaro, 89
Extrapiramidais, sintomas, 234

F

Fadiga, 267-268
Famotidina, 24
Farmacodinâmica, 26-28
dependência, 28
dose-resposta, curvas, 27, 28*f*
eficácia clínica e, 27
índice terapêutico, 27
interações medicamentosas, 28-29
potência e, 27
sintomas de abstinência, 28
sítio molecular de ação, 26
tolerância, 28
Farmacoterapia, psicoterapia combinada com, 44-47
duração do tratamento para, 44
monitoramento laboratorial de, 46-47
populações especiais, 45-46
FDA. *Ver* U.S. Food and Drug Administration
Fenciclidina (PCP), 81
Fendimerrazina, 270-272, 271*t*
Fenelzina, 188
ações farmacológicas, 188-189
indicações terapêuticas, 189
interações medicamentosas, 66, 193
transtorno de ansiedade social, 230
Fenfluramina, 267
Fenilbutazona, 176, 269
Fenilefrina, 215-216
Fenitoína, 77-78
ações farmacológicas, 77
β_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores, e, 60
dosagem e diretrizes clínicas, 78
inrerações medicamentosas, 78, 100, 128, 134, 140, 163, 202, 237, 238, 251, 253, 259, 269, 279, 297
interferências laboratoriais, 78
overdose de ARDs e, 152
precauções e reações adversas, 77-78

Fenmetrazina, 270-272, 271*t*
Fenobarbital, 83
  abstinência de hipnóticos-sedativos, 85
  convulsões, 84
  dosagem e diretrizes clínicas, 86
  interações medicamentosas, 100, 124, 128, 163, 238, 269, 297
Fenotiazinas, 142
  interações medicamentosas, 78, 152, 281
  interferências laboratoriais, 155
Fentanil, 192, 203
Fentermina, 267, 270-272, 271*t*
Fentolamina, 190
Fexofenadina, 79
Fisostigmina, 64, 148, 285
Fitoterápicos, 300-301
  com efeitos psicoativos, 302*t*
Flecainida, 282
Fluconazol, 182
Fludrocortisona, 39, 189, 286
Flufenazina
  ações farmacológicas, 142
  dosagem e diretrizes clínicas, 159
Flumazenil, 90
  benzodiazepínicos, para *overdose* de, 95-96
  interações medicamentosas, 209
Fluoxetina, 38, 225, 272
  abstinência, 235-237
  ações farmacológicas
    farmacodinâmica, 227
  bulimia nervosa/transtornos da alimentação, 231
  dosagem e diretrizes clínicas, 239
  farmacocinética, 225-226, 227*t*
  indicações terapêuticas, 245
  interações medicamentosas, 78, 106, 152, 202, 237, 259, 281, 289, 297
  metabolismo, inibição, 26
  precauções e reações adversas, 232-237
  precoce, ejaculação, 231
  suicídio e, 228
  TDPM, 231
  TOC, 229-230
  transtotno de pânico, 230
Flurazepam
  ações farmacológicas, 91, 92
  insônia, 93-94
  interações medicamentosas, 100
Fluvoxamina, 37, 225
  abstinência (retirada), síndrome de, 40
  autismo, 232
  depressão, 228
  dosagem e diretrizes clínicas, 240
  interações medicamentosas, 100, 152, 182, 202, 203, 238, 251, 259, 289
  precauções e reações adversas, 232-237
  TDPM, 231
  TOC, 229-230
  transtorno de pânico, 230
Fosfodiesterase-5 (PDE), inibidores da, 213-217
  ações farmacológicas, 213-214
  dosagem e diretrizes clínicas, 216-217
  indicações terapêuticas, 214
  interações medicamentosas, 216
  interferências laboratoriais, 216
  precauções e reações adversas, 214-215
  priapismo, 215-216
Fracassos terapêuticos, 42-43
Furosemida, 128, 190

G

Gabapentina, 23, 68-70, 132
  ações farmacológicas, 68-69
  dosagem e diretrizes clínicas, 69-70
  indicações terapêuticas, 69
  interações medicamentosas, 69
  interferências laboratoriais, 69
  precauções e reações adversas, 69
Galantamina
  ações farmacológicas, 125-126
  dosagem e diretrizes clínicas, 129
  interações medicamentosas, 128
  precauções e reações adversas, 127, 127*t*
Gastrintestinais (GIs), sintomas, 170, 232-233
Gastrintestinal, mal-estar, 37
Gastrintestinal, sangramento, 37
Geriátricos, pacientes
  depressão em, ISRSs para, 229
  lítio, precauções e efeitos adversos e, 173-175
  psicoterapia e farmacoterapia combinadas para, 45, 45*t*
Gestantes/lactantes, mulheres
  ADTs, tetracíclicos e, 287
  ARDs e, 152

  depressão em, ISRSs para, 228-229
  lítio e, 175
  metadona e, 199-200
  psicoterapia e farmacoterapia combinadas para, 45-46
GIs, sintomas. *Ver* Gastrintestinais (GIs), sintomas
Glicose, distúrbios da, 234
Guanetidina, 269, 288
Guanfacina, 48-52, 268
  abstinência, 48-49, 49*t*, 51
  ações farmacológicas, 48
  dextroanfetamina combinada com, 50
  dosagem e diretrizes clínicas, 51-52
  indicações terapêuticas, 48-50
  interações medicamentosas, 51, 53, 297
  interferências laboratoriais, 51
  metilfenidato combinado com, 50
  overdose, 51
  precauções e reações adversas, 50-51
  TDAH, 266

H

Haloperidol, 145
  ações farmacológicas, 142
  dosagem e diretrizes clínicas, 157, 158, 159
  interações medicamentosas, 110, 196
  overdose, 152
  parkinsonismo induzido por neurolépticos e, 62
  potência, 27
  precauções e reações adversas, 149
  transtorno de Tourette, 49
Hematológicos, efeitos
  ADTs, tetracíclicos e, 286-287
  ARDs e, 150
  ISRSs, 234
Hepática, insuficiência, 46
Hepáticos, efeitos, 118, 287
Hidroclorotiazida triantereno, 130
Hidrocodona, 198
Hidromorfona, 198
Hidroxizina, cloridrato de, 79, 82, 82
Hidroxizina, pamoato de, 79
Hiperatividade em crianças, 50
Hipersonolência, 266
Hipertensiva, crise, 190-191, 191*t*
Hipoativo, transtorno de desejo sexual, 105. *Ver também* Sexual, disfunção
Hipotensão ortostática (postural), 39, 149-150
Humor, estabilizadores do, 23. *Ver também* Antimaníacos, medicamentos
Humor, transtornos do, 138, 245. *Ver também transtornos específicos do humor*

I

Ibuprofeno, 176
Icterícia, ARDs e, 151-152
Idiossincrática, resposta, à dose, 27
Iloperidona, 260-261
IMAOs. *Ver* Monoaminoxidase, inibidores da
Imipramina, 116, 218, 238, 281, 285
Incontinência urinária de esforço, 222
  indicações terapêuticas, 117
Indinavir, 203
Indometacina, 176
Insônia, 37
  benzodiazepínicos para, 93-94
  ISRSs, reações adversas aos, e, 233
  trazodona para, 278
Intoxicação, 312-323, 314*t*
  anticolinérgica, 64
  sinais e sintomas, 312-313
Ioimbina, 52-53
Irbesartan, 177
IRSNs. *Ver* Serotonina e noradrenalina, inibidores seletivos da recaptação de
Isocarboxazida, 188
  ações farmacológicas, 188-189
  interações medicamentosas, 192-193
Isoniazida, 78, 134
Isradipino, 112-113, 113*t*, 115
ISRSs. *Ver* Serotonina, inibidores seletivos da recaptação de
Itraconazol, 110, 216

L

Labetalol, 56
Lamotrigina, 144, 161-164
  ações farmacológicas, 161

clonazepam coadjuvante para, 95
dosagem e administração, 163-164, 164*t*
indicações terapêuticas, 162
interações medicamentosas, 163, 177, 297
interferências laboratoriais, 163
precauções e reações adversas, 162-163
testes de laboratório, 163
Lansoprazol, 24
Levetiracetam, 73-74
ações farmacológicas, 73
dosagem e diretrizes clínicas, 74
indicações terapêuticas, 73
interações medicamentosas, 73-74
interferências laboratoriais, 74
precauções e reações adversas, 73
Levodopa, 137
ações farmacológicas, 137-138
dosagem e diretrizes clínicas, 140, 140*t*
interações medicamentosas, 106
interferências laboratoriais, 140
precauções e reações adversas, 139
Levometadil, 203
Levotiroxina, 274-276
Liotironina, 274-276
Lítio, 38, 50, 112, 144, 165-180, 293
abstinência (retirada), síndrome de, 40
ações farmacológicas, 165
ARDs e, 160
clonazepam coadjuvante para, 95
dosagem e diretrizes clínicas, 176-180
indicações terapêuticas, 166-170, 169*t*, 170*t*
índice terapêutico, 27
interações medicamentosas, 69, 100, 106, 114, 175-176, 177*t*, 192, 196, 220, 237, 238, 259, 275, 289
interferências laboratoriais, 176
overdose, 173
precauções e reações adversas, 170-175, 168*t*
teratogênicos, efeitos, de, 46
toxicidade, 173, 174*t*
tremor e, 171
tremor postural induzido por, 58
usos não psiquiátricos de, 170*t*
usos psiquiátricos de, 169*t*
Loperamida, 168
Loratadina, 79, 202
Lorazepam, 157, 261
ações farmacológicas, 91
catatonia, 95
interações medicamentosas, 238
transtornos bipolares I e II, 95
Losartan, 177
Loxapina, 150

M

Maior, transtorno depressivo, 167, 283. *Ver também* Depressão
Mania, 144
aguda, 117, 293
Maníacos, episódios, lítio para, 166
Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais, quarta edição, texto revisado (DSM-IV-TR), 29
Maprotilina, 282
ações farmacológicas, 281-282
dosagem e diretrizes clínicas, 290
interações medicamentosas, 275
outras doenças sistêmicas e tratamento com, 46
Mazindol, 270-272, 271*t*
Medicamento(s). *Ver também medicamentos específicos*
efeitos adversos, 33-36, 34*t*, 35*t*, 36*t*
comuns, tratamento dos, 36-39
seleção do medicamento e, 41
características, 30, 31-32*t*
escolha, 41
desenvolvimento, fases do, 30, 31-32*t*
abstinência (retirada), síndrome de, 40
dosagem, 40-44
eficácia, estratégias para aumentar a, 43-44
utilização fora da indicação aprovada, 30-33
overdose, 39
fracassos terapêuticos, 42-43
indicações terapêuticas, 29-33
processo de aprovação, EUA, 23, 30, 31-32*t*
Medicamentos, entrevistas auxiliadas por, 84-85, 95
Medicamentos, interações de, 28-29
Medicamentos, seleção de, 29, 30*t*

Medicamentos, transtornos do movimento induzidos por, 138
Medicamentosa, história, 40, 41
Melatonina, 182-184
agonistas, 181-184
Memantina, 125, 129-131
Meperidina, 192, 198, 203
Meprobamato, 83, 87-88, 90
Mesoridazina, 150
Metadona, 198-204
ações farmacológicas, 198-199
dosagem e diretrizes clínicas, 203-204
indicações terapêuticas, 199-200, 206
interações medicamentosas, 202-203, 238
interferências laboratoriais, 203
precauções e reações adversas, 201-202
Metanfetamina, 270-272, 271*t*
Metaraminol, 150
Metilfenidato, 104, 264-265
clonidina combinada com, 50
dosagem e administração, 270-272, 271*t*
fadiga, 267
guanfacina combinada com, 50
indicações terapêuticas, 245
interações medicamentosas, 78
precauções e reações adversas, 268-269
TDAH, 265-266
Metisergida, 235-236
Metoclopramida, 24
Metoexital, 83
Metoprolol, 56
ações farmacológicas, 56
dosagem e diretrizes clínicas, 61
interações medicamentosas, 106, 238
Mibefradil, 216
Mickey Finn, 89. *Ver também* Cloral, hidrato de
Midazolam, 91
Milnaciprano, 218, 223-224
Mirtazapina, 37, 185-187, 232
ações farmacológicas, 185
aumento de peso e, 38
dosagem e administração, 187
indicações terapêuticas, 185-186
interações medicamentosas, 187
interferências laboratoriais, 187
outras doenças sistêmicas e tratamento com, 46
precauções e reações adversas, 186-187, 186*t*
Moclobemida, 188-190
Modafinil, 23, 264-265
dosagem e administração, 270-272, 271*t*
fadiga, 267
hipersonolência, 266
precauções e reações adversas, 269
TDAH, 266
Molindona, 142, 150
Monoaminoxidase (IMAOs), inibidores da, 188-194
abstinência, 191
ações farmacológicas, 188-189
indicações terapêuticas, 189
interações medicamentosas, 192-193, 192*t*, 220, 288
overdose, 191-192
precauções e reações adversas, 189-192, 191*t*
Muscarínicos, receptores, da acetilcolina, 34*t*

N

Nadolol, 56, 61
Nalmefeno, 132, 205-212
ações farmacológicas, 205-206
dosagem e diretrizes clínicas, 210-212, 210-211*t*
indicações terapêuticas, 206-208
interações medicamentosas, 202, 209
interferências laboratoriais, 209-211
precauções e reações adversas, 208-209
Nalorfina, 205
Naloxona, 205-212
ações farmacológicas, 205-206
dosagem e diretrizes clínicas, 210-212, 210-211*t*
indicações terapêuticas, 206-208
interações medicamentosas, 202, 209
interferências laboratoriais, 209-211
precauções e reações adversas, 208-209
teste de provocação, 208
Naltrexona, 132, 205-212
ações farmacológicas, 205-206
dosagem e diretrizes clínicas, 210-212, 210-211*t*

indicações terapêuticas, 206-208
interações medicamentosas, 135, 202, 209
interferências laboratoriais, 209-211
precauções e reações adversas, 208-209
Naproxeno, 176
Narcoanálise, 84-85
Narcolepsia, 266
Nefazodona, 195-197, 197*t*
interações medicamentosas, 100, 110, 196
Neonarais, sintomas, de abstinência de metadona, 200
Neuroléptica maligna, síndrome, 148
Neurolépticos, 23, 58. *Ver também* Antipsicóticos, medicamentos
Neurolépticos, distonia aguda induzida por, 63-65
Neurolépticos, parkinsonismo induzido por, 62, 64
Neurológicos, efeitos, 171, 286
Neurotransmissores, efeitos adversos associados a sistemas de, 34*t*
Nicardipino, 112
Nicotina, 130
abstinência, 48-49
Nifedipino, 112-114, 190
Nimodipino, 112-113, 113*t*, 115
Nisoldipino, 112
Nitrendipino, 112
Nizatidina, 24
Noradrenalina, 149, 150
Nortriptilina, 281, 282
ações farmacológicas, 281-282
dosagem e diretrizes clínicas, 290-291
efeitos adversos, 286
interações medicamentosas, 297
Nutricionais, suplementos, 300-311, 302*t*
efeitos adversos, 300-301
interações medicamentosas, 300-301

O

Obesidade, 231. *Ver também* Peso, aumento de
Oculares, efeiros, 151
Olanzapina, 243, 250-251
ações farmacológicas, 227
aumento de peso e, 38
diretrizes clínicas, 262-263
dosagens, 250-251
efeitos colaterais, 251
farmacologia, 250
indicações terapêuticas, 245
indicações, 250
interações medicamentosas, 251
mecanismos de ação, 244
outras doenças sistêmicas e tratamento com, 46
outras formulações, 251
precauções e reações adversas, 150
transtorno de Tourette, 49
Omeprazol, 24
Opioides
abstinência, 48-49, 49*t*
agonistas dos receptores, 198-204
antagonistas dos receptores, 205-212
dependência
antagonistas dos receptores de opioides para, 206-207
desintoxicação rápida para, 207
Orais, contraceptivos, 289
Ortostática (postural), hipotensão, 39, 149--150
Overdose, 312-323, 314*t*
amoxapina, 291
ARDs, 152
benzodiazepínicos, 95-96
clonidina, 51
guanfacina, 51
haloperidol, 152
IMAOs, 191-192
letal, 312-313
lítio, 173
sinais e sintomas, 312-313, 314*t*
tetracíclicos/ADTs, 291
zaleplon, 95-96
zolpidem, 95-96
Oxazepam, 91, 101, 212
Oxcarbazepina, 116, 122-123-124
dosagem e administração, 124
efeitos colaterais, 124
farmacocinética, 124
interações medicamentosas, 124
Oxicodona, 198
Oxifenbutazona, 176

P

Paliperidona, 243, 248-250
Paliperidona, palmitato de, 243, 249-250
Parafilias, 232
Paraldeído, 87, 134
Parkinson, doença de, 95
Parkinsonismo induzido por neurolépricos, 62, 64
Paroxetina, 225, 272
abstinência (retirada), síndrome de, 40
ações farmacológicas, 225-226, 227*t*
depressão, 228-229
dosagem e diretrizes clínicas, 239-240
interações medicamentosas, 128, 152, 237, 238, 259, 281, 289
precauções e reações adversas, 232-237
TDPM, 231
TOC, 229-230
transtorno de pânico, 230
PCP. *Ver* Fenciclidina
PDE-5, inibidores da. *Ver* Fosfodiesterase-5, inibidores da
Pemolina, 265
Pentazocina, 202
Pentobarbital, 83, 85
Perfenazina, 142
dosagem e diretrizes clínicas, 159
interações medicamentosas, 288
interferências laboratoriais, 155
Pergolida, 106, 137
Personalidade *borderline*, transtorno da, 145
Peso, aumento de, 38, 171, 244
Pilocarpina, 38, 150
Pimozida, 145
interações medicamentosas, 152
precauções e reações adversas, 149
transtorno de Tourette, 49
Pindolol, 56, 61
Piridoxina, 140, 189
Piroxicam, 176
Pós-parto, depressão, 228-229. *Ver também* Depressão
Postural, tremor, induzido pelo lítio, 58
Potencialização, 43
Pramipexol, 137
ações farmacológicas, 137-138
dosagem e diretrizes clínicas, 140, 140*t*
indicações terapêuticas, 138
interações medicamentosas, 106
precauções e reações adversas, 139
Prazosina, 53-55, 265
Precoce, ejaculação, 231
Pregabalina, 75-76
Priapismo, 215-216
Primidona, 269, 289
Profilaxia, valproato para, 293
Prometazina, 79, 81
Propafenona, 282
Propiltiouracil, 259
Propofol, 89
Propranolol, 23, 56
abstinência de álcool, 58
ações farmacológicas, 56
dosagem e diretrizes clínicas, 61
interações medicamentosas, 152, 238
reações adversas, 60
transtornos de ansiedade, 56
Protriptilina
ações farmacológicas, 281-282
dosagem e diretrizes clínicas, 290
Pseudoefedrina, 190
Psicoativos, efeitos, fitoterápicos com, 302*t*
Psicofarmacologia
absorção, 24
abstinência (retirada), síndrome de, 40
ações farmacológicas, 24-28
farmacocinética, 24-25
adversos, efeitos, 33-36, 34*t*, 35*t*, 36*t*
avaliação do resultado, 41-42
benefícios, 40-41
biodisponibilidade, 24-25
classificação, 24
distribuição, 24-25
dosagem e diretrizes clínicas, 40-44
ensaios terapêuticos, 41-42
escolha do medicamento, 41
estratégias para o aumento da eficácia, 43-44
excreção, 25-26
explicação de razões para, 40-41
farmacodinâmica, 26-28, 28*f*
indicações terapêuticas, 29-33
interações medicamentosas, 28-29
metabolismo, 25-26, 26*t*, 27*t*
overdoses, 39

possíveis razões para fracassos terapêuticos, 42-43
precauções, 33
princípios gerais de, 23-47
riscos, 40-41
seleção de medicamentos, 29, 30*t*
terminologia, 23
tratamentos alternativos, 40-41
Psicoterapêuticos, medicamentos, 23
intoxicação e *overdose*, 312-323, 314*t*
Psicoterapia, farmacoterapia combinada com, 44-47
duração do tratamento para, 44
monitoramento laboratorial de, 46-47
populações especiais, 45-46
Psicótico, transtorno, induzido por substâncias, 145
Psicotrópicos, medicamentos, 23, 34, 35*t*

Q

Quazepam, 91, 94
Quetiapina XR, 245, 252
Quetiapina, 243, 252-253
diretrizes clínicas, 263
dosagens, 252
efeitos colaterais, 253
farmacologia, 252
indicações terapêuticas, 245
indicações, 252
interações medicamentosas, 176, 253
outras formulações, 252
Quinidina, 130, 202, 281

R

Ramelteon, 101-102
ações farmacológicas, 101-102
dosagem e diretrizes clínicas, 102
indicações terapêuticas, 102
interações medicamentosas, 102
interferências laboratoriais, 102
precauções e reações adversas, 102
Ramelreon, 181-182
ações farmacológicas, 181
dosagem e diretrizes clínicas, 182
indicações terapêuticas, 181
interações medicamentosas, 182
precauções e reações adversas, 182
Ranitidina, 24, 130
Rasagilina, 188
Renais, efeitos, 119, 171-172
Renal, insuficiência, 46
Reserpina, 78
Rifampicina, 100, 128, 202, 216
Risperidona, 150, 243, 247-248, 268
diretrizes clínicas, 263
dosagens, 247–248
efeitos colaterais, 248
farmacologia, 247
indicações terapêuticas, 245
indicações, 247
interações medicamentosas, 220, 248, 259
TOC, 230
transtorno de Tourerte, 49
Ritonavir, 203
Rivastigmina
ações farmacológicas, 125-126
dosagem e diretrizes clínicas, 129
indicações terapêuricas, 126
precauções e reações adversas, 126-127, 127*t*
Ropinirol, 137
ações farmacológicas, 137-138
dosagem e diretrizes clínicas, 140*t*, 141
indicações terapêuticas, 138
interações medicamentosas, 106, 140
precauções e reações adversas, 139

S

Salicilatos, 78
Saquinavir, 203
Secobarbital, 83
Sedação
ADTs, tetracíclicos e, 286
ARD, 148
ISRS, reações adversas e, 233
Sedativos-hipnóticos, abstinência de, 85
Selegilina, 139, 188, 193
Serotonérgica, síndrome, 235-236, 237*t*
Serotonina e dopamina (ASDs), antagonisras de, 23, 243-263

diretrizes clínicas, 262-263
efeitos adversos, 245, 246*t*
indicações terapêuticas, 244-246
mecanismos de ação, 243-244
Serotonina e noradrenalina, inibidores seletivos da recaptação de, (IRSNs), 218-224
duloxetina, 221-223
minalciprano, 223-224
succinato de desvenlafaxina, 218-221
venlafaxina, 218-221
Serotonina, inibidores seletivos da recaptação de, (ISRSs), 225-243
ações fatmacológicas, 225-227
farmacocinética, 225-226, 227*t*
farmacodinâmica, 227
disfunção sexual e, 37, 232
dosagem e diretrizes clínicas, 239-241
efeitos adversos, 37
FDA, aprovados pela, 226*t*
indicações terapêuticas, 228-229
interações medicamentosas, 237
interferências laboratoriais, 239
perda de eficácia, 241
precauções e reações adversas, 232-237, 237*t*
Serrralina, 37, 225
abstinência (retirada), síndrome de, 40
ações farmacológicas
farmacocinética, 225-226, 227*t*
farmacodinâmica, 227
autismo, 232
dosagem e diretrizes clínicas, 239
ejaculação precoce, 231
interações medicamentosas, 163, 237, 281
precauções e reações adversas, 232-234
TDPM, 231
TOC, 229-230
transtorno de pânico, 230
Sexuais, efeitos adversos, 151
Sexual, disfunção, 36-37
agonistas e precursores dos receptores de dopamina, 138
ISRS e, 232
Sildenafil, 37, 151, 213-217, 232
ações farmacológicas, 213-214
dosagem e diretrizes clínicas, 216-217
indicações terapêuticas, 214
interações medicamentosas, 216
precauções e reações adversas, 214-215
transtorno erétil, 52
Simpatomiméticos, 264-273
ações farmacológicas, 264-265
dosagem e administração, 270-272, 271*t*
indicações terapêuticas, 265-268
interações medicamentosas, 269, 288
interferências laboratoriais, 269
precauções e reações adversas, 268-269, 268*t*
Sintomas-alvo, identificação de, 40
Sistema nervoso central (SNC)
depressores do, interações medicamentosas de, 288
ISRSs e, 233-234
SNC. *Ver* Sistema nervoso central
Social, fobia, 94
Sono, 85, 233
Sonolência, 38
Súbita, morte, 149
Succinilcolina, 127-128
Sudorese, 235-236
Suicídio, 228. *Ver também* Depressão
Sulfonamidas, 259
Sulindaco, 176
Sulpirida, 149

T

Tabagismo, interrupção do, 104
Tacrina
ações farmacológicas, 125-126
dosagem e diretrizes clínicas, 129
precauções e reações adversas, 127, 127*t*
Tadalafil, 151, 213-217
ações farmacológicas, 213-214
dosagem e diretrizes clínicas, 216-217
indicações terapêuticas, 214
precauções e reações adversas, 214-215
TAG. *Ver* Transtorno de ansiedade generalizada
TDAH, 265-266
dosagem e administração, 270-272, 271*t*
precauções e reações adversas, 269
TDAH. *Ver* Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

TDPM. *Ver* Transtorno disfórico pré-menstrual
Temazepam, 91, 93-94
Teofilina
  ações farmacológicas, 226
  interações medicamentosas, 238
TEPT. *Ver* Transtorno de estresse pós-traumático
Teratogenicidade, 287
Teratogênicos, efeitos, 46
Terazosina, 235-236
Tetracíclicos, 281-291
  ações farmacológicas, 281-282
  dosagem e diretrizes clínicas, 289-291
  indicações terapêuticas, 282-284
  interações medicamentosas, 281-282, 288-289
  interferências laboratoriais, 289
  precauções e reações adversas, 284-288, 284*t*
  preparações, 282*t*
Tiagabina, 71-73
Tiopental, 83
Tioridazina
  interações medicamentosas, 152, 209
  precauções e reações adversas, 149-151
Tioxantenos, 142
Tiramina, crise hipertensiva induzida por, 190-191,191*t*
Tireoide, hormônios da, 274-276
  ações farmacológicas, 274
  dosagem e diretrizes clínicas, 276
  indicações terapêuticas, 274
  interações medicamentosas, 275
  interferências laboratoriais, 275
  precauções e reações adversas, 275
  teste de estimulação de TRH, 276
  testes de função da tireoide, 275-276
Tireoidianos, efeitos, 172
Tireotropina, teste de estimulação do hormônio liberador de, (TRH), 276
TOC, 283
  outras doenças sistêmicas e tratamento com, 46
TOC. *Ver* Transtorno obsessivo-compulsivo
Tolbutamida, 237
Topiramato, 38, 70-71, 132
Tramadol, 227, 238
Tranilcipromina, 188-189, 192
Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)
  ADTs e tetracíclicos para, 283
  benzodiazepínicos, 94
  buspitona, 109
  desvenlafaxina, succinato de, para, 219
  ISRSs para, 230
  venlafaxina para, 219
Transtorno de ansiedade social
  ISRSs para, 230
  succinato de desvenlafaxina para, 219
  venlafaxina para, 219
Transtorno de ansiedade social
  benzodiazepínicos para, 94
  β_2-adrenérgicos, antagonistas dos receptores, para, 56-57
  ISRSs para, 229-230
Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)
  bupropiona para, 104
  simpatomiméticos para, 265-266
Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), 50, 230
Transtorno de pânico
  benzodiazepínicos para, 94
  com agorafobia, ADTs e tetracíclicos para, 283
  ISRSs para, 230
Transtorno de Tourette, 49, 145
Transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), 231
Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)
  ADTs e tetracíclicos para, 283
  ISRSs para, 229-230
Transtorno psicótico induzido por substâncias, 145
Transtornos bipolares I
  benzodiazepínicos, 95
  valproato, 293
Transtornos bipolares II, benzodiazepínicos para, 95
Transtornos bipolares
  bupropiona para, 104
  cálcio, inibidores dos canais de, 112-113
  carbamazepina, 117
  lamotrigina, 162

  lítio para, 166-167
Transtornos da alimentação, 231. *Ver também* Anorexia nervosa; Bulimia nervosa
Transtornos de tique, 49. *Ver também* Transtorno de Tourette
Transtornos depressivos, 266-267, 278
Transtornos do movimento induzidos por medicamentos, 138
Tratamento de manutenção a longo prazo, 44
Trazodona, 37, 189, 195, 233, 277-280
  ações farmacológicas, 277
  dosagem e diretrizes clínicas, 279-280
  indicações terapêuticas, 278
  interações medicamentosas, 78, 279
  interferências laboratoriais, 279
  precauções e reações adversas, 278-279
Tremor, 58, 171
TRH, teste de estimulação de. *Ver* Teste de estimulação do hormônio liberador de tireotropina
Triantereno, 172
Triazolam
  ações farmacológicas, 91
  insônia, 93-94
  interações medicamentosas, 100, 196, 238
  precauções e reações adversas, 97-98
Triexifenidil, 62, 63
Triptofano, 192, 237

U

U.S. Food and Drug Administration (FDA), 23, 30, 226t
Urinária, incontinência, de esforço, 222
Urinária, retenção, 39

V

Valproato, 282-299
  ações farmacológicas, 292
  dosagem e diretrizes clínicas, 298-299, 298*t*
  efeitos teratogênicos de, 46
  indicações terapêuticas, 293-294
  interações medicamentosas, 119, 177, 296-297, 297*t*
  interferências laboratoriais, 297
  outras doenças sistêmicas e tratamento com, 46
  para tremor postural induzido pelo lítio, 58
  precauções e reações adversas, 294-296, 295*t*, 296*t*
  química, 292
Valproico, ácido, 106, 163
Vardenafil, 151, 213-217
  ações farmacológicas, 213-214
  dosagem e diretrizes clínicas, 216-217
  indicações terapêuticas, 214
  precauções e reações adversas, 214-215
Varfarina, 88, 128, 152, 237, 238, 269, 279
Venlafaxina, 37, 218-221
  abstinência (retirada), síndrome de, 40
  dosagem e administração, 221
  indicações terapêuticas, 218-219
  interações medicamentosas, 106, 220
  interferências laboratoriais, 221
  precauções e reações adversas, 219-220
  TDAH, 266
Verapamil, 23, 112-114
Vilazodona, cloridrato de, 241-243
Violento, comportamento, 58, 144-145
Visão turva, 39

Z

Zaleplom, 83, 90
  abstinência, 100
  ações farmacológicas, 92
  dosagem e diretrizes clínicas, 101
  insônia, 93-94
  interações medicamentosas, 100
  overdose, flumazenil para, 95-96
  precauções e reações adversas, 97-98
Zidovudina, 203
Ziprasidona, 243, 253-254
  diretrizes clínicas, 263
  dosagens, 254
  efeitos colaterais, 254
  farmacologia, 253-254
  indicações, 253
  interações medicamentosas, 176
  mecanismos de ação, risco de aumento de peso e, 244

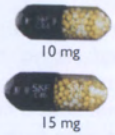
Zolpidem, 83, 90
abstinência, 100
ações farmacológicas, 92
doença de Parkinson, 95
insônia, 93-94
interações medicamentosas, 100, 237
overdose, flumazenil para, 95-96
precauções e reações adversas, 97-98
Zonisamida, 38, 74-75

Fármacos Usados em Psiquiatria nos Estados Unidos

Este guia contém reproduções de alguns fármacos psicoterapêuticos comumente prescritos e ilustra comprimidos e cápsulas disponíveis no mercado norte-americano. O símbolo † precedendo o nome de um medicamento indica que outras doses estão disponíveis. Verifique diretamente com o fabricante. (Embora as fotos reproduzam fielmente o medicamento, este guia só deve ser usado para consulta rápida.)

LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS©

† COMPAZINE® SPANSULE®

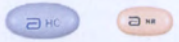


10 mg

15 mg

proclorperazina
SmithKline Beecham

DEPAKOTE®



500 mg 250 mg

125 mg *sprinkle*

divalproato de sódio
Abbott

† DEXEDRINE®

5 mg

dextroanfetamina
SmithKline Beecham

CYLERT®

18,75 mg
pemolina
Abbott

† DEPAKOTE ER®

500 mg

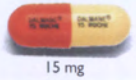
divalproato de sódio
Abbott

† DORAL®

7,5 mg 15 mg

quazepam
Wallace Laboratories

DALMANE®



15 mg

30 mg

flurazepam
Roche

DESYREL®

50 mg 100 mg

trazodona
Apothecon

† EFFEXOR®

37,5 mg 75 mg

venlafaxina
Wyeth-Ayerst

DEPAKENE®

250 mg

ácido valproico
Abbott

† DESYREL® DIVIDOSE®

150 mg

trazodona
Apothecon

† ELAVIL®

50 mg 75 mg

100 mg 150 mg

amitriptilina
Stuart

† ELDEPRYL®

5 mg

selegilina
Somerset Pharmaceuticals

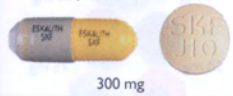
† ENDEP®

50 mg 75 mg

100 mg 150 mg

amitriptilina
Roche

† ESKALITH®



300 mg

carbonato de lítio
SmithKline Beecham

GEODON®

20 mg 40 mg

60 mg 80 mg

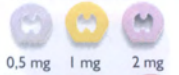
ziprasidona
Pfizer

HALCION®

0,125 mg 0,25 mg

triazolam
Upjohn

HALDOL®



0,5 mg 1 mg 2 mg

5 mg 10 mg 20 mg

Concentrado 2mg/mL

Injetável 5 mg/mL (1 mL/ampola)

haloperidol
McNeil Pharmaceutical

† HALDOL® Decanoate

ampola de 1 mL
haloperidol
McNeil Pharmaceutical

KEMADRIN®

5 mg

prociclidina
Burroughs Wellcome

KLONOPIN®

0,5 mg 1 mg 2 mg

clonazepam
Roche

† LAMICTAL®

25 mg 100 mg

lamotrigina
Glaxo Wellcome

LARODOPA®

0,1 g 0,25 g 0,5 g

levodopa
Roche

† LEXAPRO®

10 mg

escitalopram
Forest

† LIBRIUM®

5 mg 10 mg 25 mg

clordiazepóxido
Roche

† LOXITANE®

5 mg 10 mg

25 mg 50 mg

loxapina
Lederle

LUDIOMIL®

25 mg 50 mg 75 mg

maprotilina
Novartis

LUVOX®

50 mg 100 mg

fluvoxamina
Solvay

MARPLAN®

10 mg
isocarboxazida
Roche
(não é mais fabricado)

† MELLARIL®

10 mg 15 mg 25 mg

50 mg 100 mg

150 mg 200 mg

tioridazina
Sandoz

METHADONE HCl DISKET®

Eli Lilly

† MOBAN®

50 mg
molindona
Du Pont Multi-Source Products

† NAMENDA®

5 mg 10 mg

memantina
Forest

NARDIL®

15 mg
fenelzina
Parke-Davis

† NAVANE®

1 mg 5 mg

10 mg

20 mg
tiotixeno
Roerig

† NEMBUTAL®

100 mg
pentobarbital sódico
Abbott

† NORPRAMIN®

10 mg 25 mg

50 mg 75 mg

100 mg 150 mg

desipramina
Marion Merrell Dow

† ORAP®

2 mg
pimozida
Gate

† PAMELOR®

10 mg

25 mg

50 mg

75 mg

nortriptilina
Sandoz

† PARLODEL®

0,5 mg 2,5 mg

bromocriptina
Sandoz

PARNATE®

10 mg

tranicipromina
SmithKline Beecham

PAXIL®

20 mg 30 mg

paroxetina
SmithKline Beecham

† PAXIL CR®

12,5 mg 25 mg

paroxetina
GlaxoSmithKline

† PERMITIL®

10 mg

flufenazina
Schering/White

† PLACIDYL®

750 mg
etclorvinol
Abbott

PONDIMIN®

20 mg

fenfluramina
A.H. Robins
(não é mais fabricado)

† PRISTIQ®

50 mg

desvenlafaxina
Wyeth Pharmaceuticals Inc.

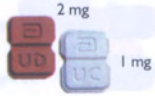
† PROLIXIN®

1 mg 2,5 mg

5 mg 10 mg

flufenazina
Apothecon

† PROSOM®



2 mg 1 mg

estalozam
Abbott

† PROVIGIL®

100 mg 200 mg

modafinil
Cephalon

PROZAC®

10 mg

20 mg/5 mL 20 mg

90 mg (liberação lenta)

fluoxetina
Dista

REMERON®

15 mg

30 mg

mirtazapina
Organon

RESTORIL®

15 mg

30 mg

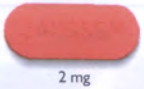
temazepam
Sandoz

REVIA®

50 mg

naltrexona
DuPont

† RISPERDAL®



2 mg

risperidona
Janssen

RITALIN®

5 mg

10 mg

20 mg

metilfenidato
Novartis

SAPHRIS®

5 mg

10 mg

asenapina
Schering-Plough

† SERAX®

10 mg

15 mg

30 mg

oxazepam
Wyeth-Ayerst

† SERENTIL®

10 mg
mesoridazina
Boehringer Ingelheim

† SEROQUEL®

25 mg

100 mg

200 mg

300 mg

quetiapina
AstraZeneca

SINEMET®

10 mg – 100 mg

25 mg – 100 mg

25 mg – 250 mg

levedopa-carbidopa
DuPont

SINEMET®CR

25 mg – 100 mg

25 mg – 200 mg

levedopa-carbidopa
liberação prolongada
DuPont

† SINEQUAN®

10 mg

25 mg

50 mg

75 mg

doxepina
Roerig

† SPARINE®

25 mg

50 mg

100 mg

promazina
Wyeth-Ayerst

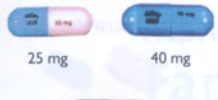
† STELAZINE®

2 mg

trifluoperazina
SmithKline Beecham

LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS©

† STRATTERA®



25 mg

40 mg

60 mg

atomoxetina
Eli Lilly

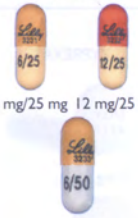
† SURMONTIL®

50 mg

100 mg

trimipramina
Odyssey Pharmaceuticals, Inc.

† SYMBYAX®



6 mg/25 mg 12 mg/25 mg

6 mg/50 mg

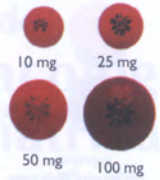
olanzapina e fluoxetina
Eli Lilly

† SYMMETREL®

100 mg

amantadina
Du Pont Multi-Source

† TARACTAN®



10 mg

25 mg

50 mg

100 mg

clorprotixeno
Roche

TEGRETOL®

suspensão
100 mg/5 mL

200 mg

100 mg
mastigável

carbamazepina
Basel

† THORAZINE®

25 mg

clorpromazina
SmithKline Beecham

† TOFRANIL®

10 mg

25 mg

50 mg

imipramina
Novartis

TOFRANIL-PM®

75 mg

100 mg

125 mg

150 mg

imipramina
Novartis

† TRANXENE® T-TAB®
Tablets

7,5 mg

clorazepato
Abbott

TRIAVIL®

2-10

2-25

4-10

4-25

4-50

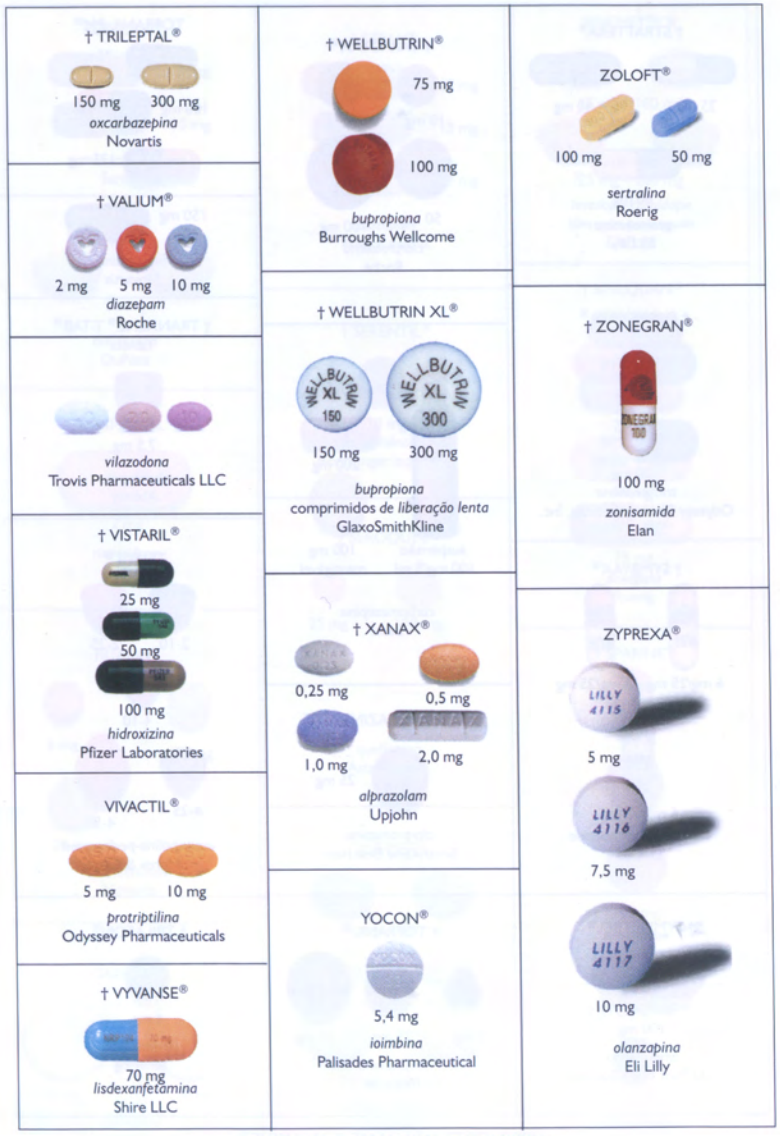
amitriptilina-perfenazina
Merck & Co.

† TRILAFON®

4 mg

perfenazina
Schering

LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS©



LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS©

Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock

ABP Associação Brasileira de Psiquiatria

artmed

A Artmed é a editora oficial da ABP